

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b  
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

# GAZZETTA UFFICIALE

## DELLA REPUBBLICA ITALIANA

**PARTE PRIMA**

**Roma - Giovedì, 18 febbraio 1999**

**SI PUBBLICA TUTTI  
I GIORNI NON FESTIVI**

---

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA    UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI    VIA ARENULA 70    00100 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO    LIBRERIA DELLO STATO    PIAZZA G. VERDI 10    00100 ROMA    CENTRALINO 85081

---

**N. 35**

### CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

PROVVEDIMENTO 17 dicembre 1998.

**Documento di linee-guida per il controllo della  
malattia tubercolare, su proposta del Ministro della  
sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del  
decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.**



## SOMMARIO

---

### CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

PROVVEDIMENTO 17 dicembre 1998. — <i>Documento di linee-guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112</i>	Pag.	5
Linee guida per il controllo della tubercolosi	»	7
Allegato 1	»	30
Allegato 2	»	31
Allegato 3	»	37
Allegato 4	»	44
Allegato 5	»	46
Allegato 6	»	62



# DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

## CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

PROVVEDIMENTO 17 dicembre 1998.

Documento di linee-guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.

### LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Visto il documento di linee-guida in oggetto, trasmesso dal Ministero della sanità il 18 settembre 1998, predisposto dal Gruppo di studio per la prevenzione ed il controllo della tubercolosi, istituito con decreto del Ministro della sanità 21 ottobre 1994;

Considerato che in sede tecnica Stato-regioni, il 21 ottobre 1998, i rappresentanti regionali, pur esprimendo un parere favorevole sul documento di che trattasi, ne hanno proposto alcune modifiche, che sono state accolte dal rappresentante del Ministero della sanità e nel contempo hanno chiesto una sollecita predisposizione da parte del Ministero della sanità di un provvedimento normativo di modifica delle norme vigenti in materia di vaccinazione antitubercolare;

Visto il documento trasmesso dal Ministero della sanità il 9 dicembre 1998, nella stesura definitiva che tiene conto delle proposte di modifica avanzate dalle regioni e concordate in sede tecnica il 1° dicembre 1998;

Visto l'art. 2, comma 2, lettera b) del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affida a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi secondo quanto previsto dall'art. 4 del medesimo decreto legislativo;

Visto l'art. 4, comma 1, del predetto decreto legislativo, nel quale si prevede che in questa Conferenza, Governo, regioni e province autonome, in attuazione del principio di leale collaborazione, possono concludere accordi al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

Acquisito l'assenso del Governo e dei presidenti delle regioni e province autonome, espresso in questa seduta, ai sensi dell'art. 4, comma 2, del richiamato decreto legislativo n. 281 del 1997;

Sancisce

il seguente accordo nei termini sottoindicati:

*Governo, regioni e province autonome:*

concordano sulla necessità di attivare sul territorio nazionale le misure di controllo della malattia tubercolare, individuate dalle allegate linee-guida che concorrono complessivamente ad un obiettivo di salute collettiva;

convengono che per il perseguimento del predetto obiettivo il Ministro della sanità fornisca gli indirizzi e i criteri generali contenuti nel documento di linee-guida per il controllo della tubercolosi, che, allegato al presente atto, ne costituisce parte integrante, ferma restando l'autonomia delle regioni e delle province autonome nell'adottare le soluzioni organizzative più idonee in relazione alle esigenze della propria programmazione.

Roma, 17 dicembre 1998

*Il presidente:* BELLILLO

*Il segretario:* CARPANI



## **LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI**

La tubercolosi costituisce tuttora un rilevante problema di Sanità Pubblica, per il cui controllo è necessario un intervento organico di riduzione della diffusione della malattia nella popolazione. Le misure individuate dalle presenti linee guida, anche attraverso interventi individuali, concorrono complessivamente ad un obiettivo di salute collettiva.

Le principali attività necessarie per realizzare il controllo della tubercolosi sono, in ordine di importanza:

- 1) Il trattamento farmacologico e la gestione degli ammalati con tubercolosi attiva.
- 2) L'identificazione, la sorveglianza e il trattamento preventivo dei gruppi ad alto rischio:
  - a) contatti di un caso di tubercolosi;
  - b) persone con infezione da HIV;
  - c) altri gruppi a rischio.
- 3) La vaccinazione con BCG.

Completano e fanno parte integrante dei programmi di controllo anche:

- 4) La sorveglianza epidemiologica e la valutazione dei programmi di controllo.

### **1. Terapia e gestione degli ammalati con tubercolosi attiva.**

La diagnosi tempestiva e il trattamento efficace di tutti i casi, con particolare riguardo alle forme polmonari con esame dell'espettorato positivo per micobatteri tubercolari, sono i cardini fondamentali su cui si basa il controllo della tubercolosi.

Il trattamento ha, infatti, un duplice scopo:

- a) perseguire la guarigione del soggetto ammalato;
- b) ridurre il numero delle fonti di infezione presenti nella collettività, rendendo il paziente non contagioso nel più breve tempo possibile. Il trattamento mal condotto, oltre ad avere conseguenze negative nel singolo individuo, infatti, favorisce la persistenza di fonti di contagio e l'acquisizione di farmacoresistenza.

Per un trattamento efficace sono indispensabili:

- la prescrizione d'uno schema terapeutico corretto, con l'impiego obbligatorio di più farmaci in associazione, per un periodo di tempo sufficientemente lungo e alla posologia corretta.
- l'assunzione regolare dei farmaci da parte del paziente per tutta la durata della terapia ricorrendo anche al trattamento direttamente osservato.

Fanno parte integrante del corretto trattamento l'educazione alla terapia del paziente e la continua supervisione del trattamento stesso da parte di personale sanitario qualificato.

### 1.1. Schemi terapeutici

Negli ultimi anni l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i Centers for Diseases Control di Atlanta e diverse società scientifiche nazionali e internazionali hanno predisposto linee guida per il trattamento antitubercolare, che vengono continuamente aggiornate, con lo scopo di standardizzare i regimi chemioterapici cosiddetti brevi di provata efficacia.

Sulla base di tali indicazioni si distinguono tre categorie di pazienti da trattare:

#### 1.1.1. Casi di primo accertamento.

In popolazioni a bassa probabilità di resistenza all'isoniazide (INH) il trattamento iniziale è costituito da tre farmaci: isoniazide (INH), rifampicina (RMP), pirazinamide (PZN) per due mesi (2HRZ).

Gli schemi terapeutici in caso di sospetta resistenza iniziale all'INH prevedono una fase iniziale di 2 mesi con isoniazide (INH), rifampicina (RMP), pirazinamide (PZN), etambutolo (EMB) o streptomina (SM) (2HRZE o 2 HRZS). In caso di persistenza di positività dell'escreato per micobatteri, la fase iniziale viene estesa per ulteriori quattro settimane.

Dopo la prima fase e ottenuta la negativizzazione dell'escreato, segue la fase di continuazione: essa viene solitamente condotta per quattro mesi con INH e RMP (4HR).

In pazienti con meningite tubercolare, malattia spinale con complicanze neurologiche e tubercolosi disseminata questa seconda fase prevede sei mesi con INH e RMP (6HR).

#### 1.1.2. Casi di recidiva e di fallimento di terapia.

In questi pazienti vi è il sospetto di resistenza ai farmaci. Pertanto, all'inizio del trattamento va sempre eseguito un test di sensibilità farmacologica.

Inoltre, al fine di ottimizzare la decisione relativa allo schema terapeutico da impiegare in attesa del risultato dell'antibiogramma, vanno raccolte informazioni su:

- test di sensibilità effettuati su eventuali precedenti isolamenti;
- schema, dosi, compliance, modalità di somministrazione (DOT / autosomministrazione) di un eventuale precedente trattamento;
- eventuale malassorbimento.

#### **Schema terapeutico**

La terapia dovrebbe essere iniziata preferibilmente in regime di ricovero.

La scelta del regime iniziale di trattamento deve comprendere non meno di 5 farmaci (RMP, INH, PZN, EMB, SM) e, in caso di elevato rischio di multiresistenza o in caso di eventi epidemici da ceppi multifarmacoresistenti, possono essere somministrati sino a 7 farmaci (aggiungendo un fluorochinolone e/o cicloserina o PAS) (consultare l'allegato 7).



Lo schema terapeutico va quindi reimpostato non appena disponibili i risultati dell'antibiogramma.

- Se il test di sensibilità farmacologica effettuato all'inizio del trattamento ha escluso resistenza ai farmaci antitubercolari maggiori, lo schema globale di terapia può essere il seguente:
  - fase iniziale: 5 farmaci (RMP, INH, PZN, EMB, SM) per 2 mesi seguito da 4 farmaci (RMP, INH, PZN, EMB) per 1 mese.
  - fase di continuazione INH - RMP - EMB per 5 mesi (5HRE).
- se il test di sensibilità farmacologica all'inizio del trattamento ha evidenziato resistenza a RMP o INH, lo schema di terapia deve essere individualizzato ricorrendo al parere di un esperto di gestione della tubercolosi multiresistente. Gli schemi terapeutici più frequentemente utilizzati sono riportati nell'allegato 7. La terapia deve essere effettuata sotto stretta osservazione, preferibilmente in ambiente ospedaliero (almeno nella fase iniziale).

In caso di fallimento terapeutico, ogni variazione di terapia deve comprendere non meno di due farmaci nuovi nello schema di ri-trattamento ed in ogni caso il trattamento deve essere individualizzato ricorrendo al parere di un esperto di gestione della tubercolosi multiresistente. La durata totale della terapia per i casi di accertata multiresistenza non deve essere comunque inferiore a 12 mesi dopo la negativizzazione dell'espettorato. In casi selezionati va considerato l'approccio chirurgico. In queste categorie sono compresi anche le recidive ed i fallimenti terapeutici in pazienti escreteo negativi.

#### 1.1.3. Casi di tubercolosi polmonare cronica.

La probabilità di guarigione della malattia è bassa, anche con trattamento ottimale. Dal momento che tali forme verosimilmente sono causate da ceppi multiresistenti, si consiglia di eseguire un test di sensibilità farmacologica e tentare un ri-trattamento, anche con l'impiego di farmaci di seconda scelta. Può essere inoltre consigliabile consultare centri clinici con elevata esperienza nel trattamento di queste forme.

#### 1.2. Assistenza ospedaliera

Il malato di tubercolosi viene spesso trattato in regime di ricovero in modo immotivato e per periodi più lunghi di quanto strettamente necessario.

L'ospedalizzazione è indicata in caso di:

- malattia estesa, miliare o meningite tubercolare;
- condizioni cliniche molto compromesse;
- paziente immunocompromesso;
- positività batteriologica dell'espettorato quando non sia possibile un sicuro isolamento domiciliare;
- presenza o sospetto di poliresistenze.

I soggetti che non rientrano nelle categorie sopra indicate in genere non necessitano di ricovero ospedaliero ma di un trattamento ambulatoriale con isolamento domiciliare. Deve essere altresì valutato il rischio di trasmissione ricorrendo ai seguenti parametri: contagiosità del caso, ambiente, caratteristiche delle persone esposte, condizioni che consentono adeguato isolamento e corretto trattamento farmacologico.

Per il ricovero ospedaliero debbono essere considerati prioritariamente i reparti di Pneumologia e di Malattie Infettive. Per i pazienti con infezione da HIV le strutture di riferimento sono quelle di Malattie Infettive.

Nel caso in cui una persona sia affetta da una forma di tubercolosi contagiosa, non intenda sottoporsi alle terapie necessarie e rappresenti un pericolo per la Salute Pubblica, una volta espletate tutte le possibilità alternative, compresa la somministrazione di farmaci sotto osservazione diretta, se ne può disporre il ricovero ai sensi del T.U.L.L.SS.

### 1.3. Assistenza ambulatoriale

La gestione del malato è compito delle strutture ambulatoriali di Pneumologia e di Malattie Infettive. Per i pazienti con infezione da HIV le strutture di riferimento sono quelle di Malattie Infettive.

Le strutture sanitarie di riferimento, in collaborazione con il medico curante, assicurano la scelta del regime terapeutico più adeguato e una stretta sorveglianza del paziente fino al termine del trattamento.

Poiché la non adesione al trattamento del paziente rappresenta un problema centrale nel controllo della tubercolosi (in media il 25% delle persone in trattamento non lo completa), è essenziale adottare strategie efficaci per ottenere un elevato livello di adesione. A tal fine è fondamentale assicurare una corretta informazione ed educazione del paziente ed eventualmente ricorrere alla somministrazione dei farmaci antitubercolari, anche in associazione, sotto osservazione diretta da parte di personale sanitario.

### 1.4 Gestione e controllo della terapia

Ai fini della corretta gestione del paziente e del controllo della terapia, devono essere eseguiti almeno i seguenti esami:

- Rx torace (inizio e fine trattamento);
- esame dell'espettorato diretto e colturale (inizio, primo mese, secondo mese, fine trattamento);
- tipizzazione (sull'esame colturale iniziale);
- antibiogramma (sull'esame iniziale, ove sia organizzativamente possibile, e comunque in caso di sospetto di resistenza);
- test HIV (inizio trattamento) previo consenso informato;
- esami ematochimici (al primo mese e in seguito a giudizio dello Specialista);
- visita specialistica mensile fino al termine del trattamento.

## 2. Identificazione, sorveglianza e trattamento preventivo dei gruppi a rischio

### 2.1. Metodi di screening

I programmi attivi di sorveglianza e controllo della tubercolosi devono essere riservati ai gruppi ad alto rischio: si considerano gruppi ad alto rischio quelli in cui l'incidenza di malattia sia superiore a 50/100.000.

I programmi di screening possono essere mirati a identificare precocemente gli infetti o i malati. Nell'ambito dei programmi di screening va data la priorità al primo di questi interventi.

L'identificazione degli infetti e la somministrazione di chemioterapia preventiva rappresentano l'obiettivo principale degli interventi di controllo.

Il test intradermico secondo Mantoux rappresenta il test di elezione per lo screening dell'infezione (per le modalità di esecuzione vedi l'Allegato 1). Poiché i test multipuntura sono meno specifici della Mantoux, non devono essere utilizzati per lo screening di gruppi ad alto rischio.

Solo quando non sia possibile eseguire la chemioterapia preventiva, è opportuno effettuare programmi di screening della malattia. Per programma di screening della malattia devono essere intesi gli interventi di diagnosi precoce per i pazienti asintomatici. Il test di screening di elezione della malattia polmonare è costituito dall'esame radiografico del torace.

### 2.2. Chemioterapia preventiva

La chemioterapia preventiva antitubercolare ha l'obiettivo di prevenire la progressione da infezione a malattia tubercolare. Viene realizzata attraverso la somministrazione di farmaci antitubercolari per un periodo di tempo definito. In termini generali è indicata per soggetti nei quali sia stata evidenziata una cuticonversione tubercolinica, o che siano tubercolino positivi, in particolare se presentano condizioni che facilitano la riattivazione dell'infezione tubercolare (diabete, silicosi, immunodepressione, infezione da HIV ecc.)

Prima di iniziare la chemioterapia preventiva è indispensabile eseguire una radiografia del torace ed ogni altro esame ritenuto necessario, sulla base di un esame clinico, per escludere la presenza di una tubercolosi attiva.

È stato dimostrato che la chemioterapia preventiva antitubercolare è efficace nel prevenire la progressione dalla infezione alla malattia conclamata nel 54 - 88 % dei casi trattati. Attualmente il farmaco accettato universalmente per la chemioterapia preventiva è l'isoniazide per la sua efficacia, maneggevolezza, tollerabilità ed economicità, pur essendo in corso numerosi studi per valutare la possibilità di utilizzare altri schemi per la chemioterapia preventiva.

L'isoniazide deve essere somministrata alla dose di 5-8 mg/Kg/die negli adulti e 8-10 mg/kg/die nei bambini (massimo 300 mg/die); la durata minima del trattamento è di 6 mesi. In casi particolari, ad esempio per le persone HIV positive, la terapia preventiva può essere prolungata fino a 12 mesi.

Nel caso in cui non sia possibile la somministrazione giornaliera, per favorire l'adesione al trattamento si può ricorrere alla somministrazione bisettimanale al dosaggio di 15 mg/kg/die (massimo 900 mg die). Tale schema posologico può essere prescritto unicamente in caso di

terapia preventiva sotto osservazione diretta, in quanto un'assunzione scorretta di dosi più elevate di INH aumenta il rischio di tossicità.

La chemioterapia preventiva è controindicata nei seguenti casi:

- a) soggetti che abbiano presentato epatite da isoniazide o reazioni di ipersensibilità a questo farmaco;
- b) presenza di una grave epatopatia o comunque di una elevazione di ALT maggiore di 3 volte rispetto al valore normale;
- c) gravidanza, a meno che non esistano indicazioni che rendano rischioso posporre l'inizio della chemioterapia.

Particolare cautela andrà inoltre prestata nella seguenti condizioni:

- a) persone di età superiore a 35 anni;
- b) coloro che assumono elevate quantità di alcolici;
- c) pazienti con preesistente epatopatia;
- d) pazienti che assumono farmaci quali fenitoina, disulfiram, carbamazepina, anticoagulanti orali, benzodiazepine e vitamina D;
- e) pazienti che presentano malnutrizione, diabete, insufficienza renale cronica o sono in terapia con anticonvulsivanti.

Infatti le condizioni di cui ai punti a), b) e c) comportano un aumentato rischio di epatite fulminante da isoniazide, i farmaci di cui al punto d) interferiscono con il metabolismo dell'isoniazide; le condizioni di cui al punto b) ed e) sono associate ad un rischio aumentato di neuropatia periferica da isoniazide.

Le persone che assumono la chemioterapia preventiva con isoniazide vanno in particolare informate sul rischio di epatite fulminante ed istruite sulla necessità d'interrompere immediatamente l'assunzione del farmaco e di contattare il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta.

La contemporanea somministrazione di vitamina B6 riduce il rischio di neuropatia periferica.

All'inizio del trattamento preventivo è opportuno controllare l'emocromo, l'azotemia e le transaminasi. Controlli ematochimici periodici andranno poi eseguiti a giudizio del centro specialistico di riferimento; in linea generale è opportuno il dosaggio delle transaminasi almeno ogni due mesi.

Appare utile che i pazienti che assumono la chemioterapia preventiva con isoniazide vengano controllati mensilmente sia per valutare l'osservanza della terapia sia per svelare eventuali segni di tossicità. Nel caso si osservi una epatite acuta la chemioterapia andrà definitivamente interrotta.

Qualora si rilevi un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di tre volte rispetto ai valori normali, la chemioterapia andrà sospesa e l'opportunità di riprenderla, dopo la normalizzazione di tale dato, andrà valutata caso per caso. Nel caso in cui sussistano dubbi sulla adesione alla terapia, va valutata l'opportunità di ricorrere alla somministrazione del farmaco sotto osservazione diretta.

Le indicazioni alla chemioterapia preventiva sono riportate di seguito in modo analitico nei singoli gruppi a rischio e i relativi diagrammi di flusso sono riportati nell'Allegato 2.

### 2.3. Contatti di un caso di tubercolosi

La ricerca attiva e il controllo dei contatti di un caso di tubercolosi polmonare sono tra le più importanti misure preventive della tubercolosi.

L'obiettivo della ricerca attiva è la prevenzione tra i contatti di nuovi casi di tubercolosi nei due anni successivi all'infezione (periodo di massima incidenza). Nei contatti recentemente infettati si stima un rischio di malattia intorno all'8%.

Deve essere fatto ogni sforzo possibile per ridurre i tempi della segnalazione di un caso sospetto di tubercolosi, che dovrebbe comunque avvenire entro tre giorni, e la conseguente ricerca attiva dei contatti, che dovrebbe essere avviata entro i successivi tre giorni.

#### 2.3.1. Valutazione iniziale

La scoperta di un caso di tubercolosi deve condurre a valutare il rischio di trasmissione e i fattori di rischio individuali di tutte le persone che possono essere venute a contatto del caso.

##### 2.3.1.1. Valutazione del rischio di trasmissione.

Si basa su tre tipi di elementi che devono essere sistematicamente valutati:

- a) le caratteristiche di contagiosità del caso
- b) l'ambiente
- c) i tipi di contatto tra il caso e le persone che lo circondano.

#### **a) Le caratteristiche di contagiosità del caso**

Le caratteristiche da valutare sono quelle che testimoniano della capacità del caso di produrre aerosol contenenti bacilli tubercolari.

- la presenza di micobatteri all'esame microscopico diretto dell'espettorato (o lavaggio gastrico o broncoalveolare) è il segno della massima infettività.
- in caso di esame microscopico diretto negativo (la negatività deve essere osservata in almeno tre campioni successivi), la presenza di bacilli tubercolari (*Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* o *africanum*) nella coltura dell'espettorato è un segno di contagiosità potenziale, ma molto più ridotta che nel caso positivo all'esame diretto;
- in caso di negatività dell'esame diretto e della coltura dell'espettorato, la contagiosità può essere considerata come trascurabile. Per affermare la negatività dell'espettorato gli accertamenti diretti e colturali devono essere eseguiti in tre diversi campioni prelevati in giorni diversi.
- la contagiosità diviene in genere nulla dopo meno di 2 settimane di trattamento efficace e ben condotto. La maggioranza delle trasmissioni avviene prima della diagnosi e dell'inizio di un trattamento efficace. Il rischio di contagio sotto trattamento persiste nel caso di una multifarmacoresistenza primaria, che interessa contemporaneamente l'isoniazide e la rifampicina ed è attualmente ancora poco frequente in Italia.

- la resistenza dei bacilli a uno solo degli antitubercolari maggiori utilizzati (si tratta in genere dell'isoniazide) non diminuisce l'efficacia del trattamento standard raccomandato, che prevede l'uso di 4 farmaci. Questa non ha alcuna influenza sulla contagiosità del malato. Invece, la multifarmacoresistenza prolunga il periodo di contagiosità e aumenta di fatto il rischio di trasmissione.

Altri fattori che influenzano il rischio di trasmissione sono:

- la presenza di una caverna tubercolare (altamente bacillifera);
- la laringite tubercolare (forma clinica divenuta eccezionale);
- l'intensità e la durata della tosse;
- le espirazioni spontanee (canto, grida, ecc.) o provocate da manovre particolari (aerosol, Kinesiterapia).

#### **b) L'ambiente.**

La trasmissione dei bacilli tubercolari si verifica, attualmente, quasi esclusivamente per via aerea; tutte le condizioni che influenzano la concentrazione dei bacilli nell'aria ambientale condizionano il rischio di trasmissione.

##### *Abitazione.*

Le condizioni più favorevoli alla trasmissione sono costituite dai luoghi chiusi condivisi dal malato e dai suoi conviventi.

##### *Collettività.*

In una comunità, si raccomanda di procedere alla valutazione dell'ambiente individuando i locali frequentati oppure no dal paziente e tenendo conto dei seguenti fattori:

- dimensione dei locali;
- aerazione e ventilazione delle stanze con l'aria esterna;
- presenza di sistemi di ventilazione.

#### **c) Il tipo di contatto con il caso.**

Gli elementi da valutare sono la vicinanza al caso di tubercolosi contagiosa e il tempo trascorso a contatto con il caso. Questi elementi consentono di classificare i contatti in tre categorie:

- contatti stretti: persone che convivono con il caso o che hanno condiviso lo stesso spazio confinato per numerose ore al giorno;
- contatti regolari: persone che condividono regolarmente lo stesso spazio chiuso;
- contatti occasionali: persone che condividono occasionalmente lo stesso luogo chiuso.

I membri della famiglia che vivono sotto lo stesso tetto sono sempre classificati tra i contatti stretti, cioè fra coloro per i quali l'indagine sui contatti dovrà essere condotta prioritariamente.

A titolo indicativo, per la valutazione delle priorità di screening si può fare riferimento alla seguente tabella:

Tipo di contatto	Scuola	Luogo di lavoro	Collettività
Stretto	Studenti e professori della stessa classe	Dividono lo stesso ufficio	Compagni di camera
Regolare	Frequentano regolarmente la stessa palestra o utilizzano gli stessi mezzi di trasporto	Dividono regolarmente i pasti con il caso	Frequentano regolarmente lo stesso laboratorio
Occasionale	Altri (es. studenti della stessa sezione)	Altri (es. uffici dello stesso piano)	Altri (es. stesso reparto, stessi spazi comuni)

#### 2.3.1.2. Valutazione dei fattori di rischio delle persone esposte

La probabilità di acquisire l'infezione dipende soprattutto dalla quantità di bacilli trasmessi e, quindi, dalle modalità di trasmissione, ma è anche influenzata dalle caratteristiche individuali delle persone esposte.

Fattori di rischio.

- età: bambini di età inferiore a 5 anni, adolescenti;
- condizioni patologiche che determinano una depressione immunitaria (diabete, alcoolismo, malnutrizione, e altre), trattamenti con farmaci immunosoppressori (corticosteroidi, antiblastici, ecc.), silicosi;
- infezione da HIV

Fattori protettivi.

- vaccinazione con BCG: le persone vaccinate hanno acquisito un'immunità che li protegge, parzialmente, dall'evoluzione di una prima infezione tubercolare a malattia. L'efficacia diminuisce a distanza della vaccinazione: la durata della protezione è stimata in 15 anni.
- infezione tubercolare pregressa: le persone già infettate hanno sviluppato una resistenza nei confronti di una ulteriore infezione.

#### 2.3.2. Organizzazione dello screening

Il principio dello screening è di procedere per centri concentrici attorno al caso.

Se il caso non frequenta comunità, lo screening delle persone che vivono sotto lo stesso tetto è in genere sufficiente.

In una comunità, tutte le persone devono essere valutate per il rischio di sviluppare una tubercolosi, classificandole in base alle modalità di contatto con il caso nelle tre categorie: contatti stretti, regolari e occasionali.

Lo screening deve essere iniziato nelle persone che hanno avuto un contatto stretto e, per opportunità, eseguito anche nelle persone che lo richiedono spontaneamente.

La decisione di estendere lo screening alle altre categorie sarà presa in considerazione sulla base della frequenza di cutipositività trovata tra i contatti indagati, che può essere considerata come l'indicatore dell'infettività realmente espressa dal caso nella specifica situazione ambientale.

Se gli accertamenti condotti tra i contatti stretti escludono che vi sia stata una trasmissione, l'indagine può essere limitata a questo gruppo. In caso contrario, devono essere esaminati i contatti regolari e, analogamente, se vi è evidenza di avvenuta trasmissione dell'infezione tra i soggetti di questa seconda categoria, l'indagine deve essere estesa anche ai contatti occasionali.

Lo screening deve essere sempre considerato per i soggetti particolarmente vulnerabili, soprattutto persone con infezione da HIV, indipendentemente dalla categoria di contatto di appartenenza.

#### 2.3.3. Contatti non stretti appartenenti a gruppi ad alto rischio.

È molto importante utilizzare il verificarsi di un caso per incidere in situazioni particolarmente difficili; la ricerca attiva dell'infezione, pertanto, va estesa anche ai contatti non stretti, se questi ultimi appartengono a gruppi a rischio che hanno difficoltà ad accedere ai servizi sanitari, quali:

- a) tossicodipendenti per via endovenosa;
- b) immigrati provenienti da Paesi ad alta endemia;
- c) comunità di poveri, baraccati, soggetti senza fissa dimora e nomadi.

Le indicazioni per il controllo e la terapia preventiva sono le stesse descritte per il gruppo rischio di appartenenza.

#### 2.3.4. Gestione dei contatti (Diagramma n° 1- Allegato 2)

##### **Al tempo 0**

Tutti i contatti devono essere sottoposti a test di intradermoreazione secondo Mantoux con 5 U.I.

- **Contatti cutipositivi  $\geq 5$  mm:** eseguire Rx.

In alcuni soggetti è opportuno eseguire la radiografia del torace indipendentemente dal risultato del test tuberculinico. Tra questi vi sono i bambini (età inferiore a 15 anni), le persone anziane, immunodepresse o con infezione da HIV. Tra questi soggetti il rilievo di un test alla tubercolina negativo non è sufficiente per escludere la presenza d'una tubercolosi attiva.

- a) Rx positivo: proseguire l'iter diagnostico e iniziare tempestivamente la terapia.
- b) Rx negativo: chemioterapia preventiva, se soggetto non vaccinato in precedenza con BCG. Nelle persone vaccinate l'opportunità della chemioterapia preventiva deve essere valutata tenendo conto dell'entità dell'esposizione, dell'età, del tempo trascorso dall'effettuazione del



BCG (l'immunità si attenua in 10-15 anni) e del fatto che l'infiltrato in un soggetto vaccinato, di norma, non supera i 10 mm.

Nei soggetti HIV positivi la chemioterapia va eseguita sempre, anche se vaccinati.

- **Contatti cutinegativi  $\leq 5$  mm:** ripetere intradermoreazione secondo Mantoux dopo due mesi.

Nei contatti cutinegativi di età  $\leq 15$  anni o con infezione da HIV, deve essere iniziata la chemioprolassi in attesa del successivo controllo a 2 mesi.

#### **Controllo a 2 mesi:**

Ripetere l'intradermoreazione secondo Mantoux a tutti i contatti risultati negativi al primo controllo.

- **Contatti cutipositivi  $\geq 5$  mm:** eseguire Rx.

- a) Rx positivo: proseguire l'iter diagnostico e iniziare tempestivamente la terapia.
- b) Rx negativo: chemioterapia preventiva. Nei soggetti anziani l'aumento delle dimensioni dell'infiltrato può essere dovuto all' "effetto booster" e quindi deve essere interpretato con prudenza.

Se si tratta di soggetti di età  $\leq 15$  anni in cui era stata iniziata la chemioprolassi, proseguire la chemioprolassi per ulteriori 4 mesi.

- **Contatti confermati cutinegativi di età  $\leq 15$  anni:** sospendere la chemioterapia preventiva; per i bambini di età  $\leq 5$  anni, qualora il caso indice continui ad essere contagioso, effettuare vaccinazione con BCG.
- **Contatti HIV positivi confermati cutinegativi.** Nei soggetti nei quali era stata iniziata la chemioprolassi l'eventualità di sospenderla andrà considerata caso per caso, prendendo anche in considerazione il livello di immunodepressione e l'eventuale reattività cutanea ad altri antigeni.

#### 2.3.5. Ricerca della persona fonte di infezione

Qualora si verifichi un caso di tubercolosi probabilmente conseguente ad una prima infezione recente, si deve ricercare la persona fonte del contagio.

La probabilità che si tratti di prima infezione può essere considerata:

- certa nel caso di un bambino di età inferiore a 5 anni;
- probabile nell'adolescente;
- possibile in una persona severamente immunocompromessa o infetta da HIV;
- possibile in un malato non precedentemente trattato e in cui sia stato isolato un bacillo multifarmacoresistente.

Per individuare la fonte dell'infezione ci si basa sulla radiografia del torace (screening di malattia).

Lo screening viene condotto seguendo lo stesso principio dei centri concentrici, iniziando quindi dai membri della famiglia o, nelle collettività, dalle persone a stretto contatto del malato.

Qualora venga individuato il caso fonte, oltre al suo tempestivo trattamento, si deve condurre la ricerca dei contatti.

Per completezza, occorre ricordare che, eccezionalmente, la malattia tubercolare può essere trasmessa per via aerea anche per contatto con animali (pappagalli, cani, bovini, ecc.) così come attraverso alimenti.

#### 2.4. Persone HIV positive

Per la sorveglianza e il controllo della tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV si deve fare riferimento alle "Linee guida per la chemioterapia preventiva della tubercolosi nelle persone con infezione da HIV in Italia" predisposte dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS - Ministero della Sanità. (Allegato 3).

Le raccomandazioni verranno periodicamente riviste ed aggiornate dalla Commissione sulla base dell'avanzamento delle conoscenze scientifiche in questo campo.

#### 2.5 Altri gruppi a rischio

##### 2.5.1. Classificazione dei gruppi a rischio

Allo stato attuale, tenuto conto delle conoscenze epidemiologiche relative al nostro Paese, è utile differenziare in quattro i gruppi di soggetti a rischio nei quali lo screening e l'eventuale terapia preventiva può costituire un beneficio per la Sanità Pubblica.

##### Gruppo 1

- a) Soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia;
- b) Soggetti esposti a rischio professionale.

##### Gruppo 2

- a) Soggetti senza dimora, ospiti di ricoveri notturni, rifugiati, baraccati;
- b) Soggetti reclusi in istituti di correzione e di pena;
- c) Tossicodipendenti.

##### Gruppo 3:

- a) Soggetti con esiti fibrotici, non trattati farmacologicamente;
- b) Soggetti con patologie o condizioni favorenti: diabete mellito scompensato, silicosi, terapia immunosoppressiva, gastrectomia, malnutrizione, alcoolismo e altro.

##### Gruppo 4:

- a) soggetti anziani ospiti di case di riposo e di lunga degenza.

##### 2.5.2. Immigrati da Paesi ad alta endemia

###### 2.5.2.1 valutazione del rischio

Ogni soggetto immigrato deve essere valutato per il proprio rischio di sviluppare tubercolosi.

Le caratteristiche da valutare sono le seguenti:

- a) Paese di provenienza. Secondo l'OMS i Paesi ad alta endemia tubercolare (incidenza di tubercolosi stimata > 100 casi/100.000) sono quelli situati nelle aree geografiche indicate nella tabella seguente:

Africa

Angola	Guinea	Nigeria
Benin	Guinea Bissau	Rep. Centrafricana
Botswana	Kenya	Ruanda
Burkina Faso	Liberia	Senegal
Burundi	Madagascar	Sierra Leone
Camerun	Malawi	Somalia
Ciad	Mali	Sud Africa
Congo	Marocco	Sudan
Costa d'Avorio	Mauritiana	Tanzania
Etiopia	Monrovia	Togo
Gabon	Mozambico	Uganda
Gambia	Namibia	Zaire
Ghana	Niger	Zambia

America Centrale e Latina

Bolivia	Haiti	Paraguay
Ecuador	Honduras	Perù
El Salvador	Nicaragua	Rep. Dominicana

Asia

Afghanistan	Corea	Nepal
Bangladesh	India	Pakistan
Bhutan	Laos	Tailandia
Cambogia	Mongolia	Vietnam
Cina	Myanmar	

Europa

Macedonia	Georgia	Romania
-----------	---------	---------

Medio Oriente

Iraq

Oceania

Filippine	Melanesia	Polinesia francese
Indonesia	Micronesia	

Data l'inaffidabilità delle notifiche in molti Paesi in via di sviluppo, è necessario basarsi sulle stime dell'OMS sopra riportate, che sono state fatte solo per valori di incidenza superiori a 100 casi/100.000. In Europa (ove i sistemi di notifica sono più affidabili), i seguenti Paesi riportano (nel 1996) un'incidenza superiore a 50 casi/100.000: Azerbaijan, Belarus, Bosnia-Erzegovina, Federazione Russa, Kazakhstan, Kirgizstan, Latvia, Lithuania, Moldova, Portogallo, Turkmenistan, Ucraina, Uzbekistan.

- b) periodo di tempo trascorso dalla data di distacco dal Paese di origine. Il rischio maggiore di sviluppare la tubercolosi si verifica durante i primi due anni dalla data di immigrazione.
- c) vita in collettività.
- d) caratteristiche abitative.
- e) caratteristiche economiche (corretta alimentazione, igiene, stress, accesso ai servizi).
- f) stile di vita (tossicodipendenza, alcoolismo, ecc.).

Sulla base di questi parametri gli immigrati possono essere classificati:

1. soggetti ad alto rischio:

- a. di regola, tutti coloro che provengono da Paesi ad alta endemia nei primi due anni di soggiorno in Italia;
- b. coloro che, successivamente ai primi due anni, permangono per condizioni di vita e socio-economiche ad alto rischio per la tubercolosi.

2. soggetti con un livello di rischio comparabile a quello della popolazione residente:

- a. a coloro che provengono da Paesi a bassa prevalenza di tubercolosi;
- b. coloro che provengono da Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi, trascorsi i primi due anni di soggiorno in Italia.

2.5.2.2. Interventi di controllo (Diagramma n° 2 - Allegato 2)

Anche tra gli immigrati l'intervento più efficace è rappresentato dalla diagnosi tempestiva, dal trattamento efficace e dalla ricerca dei contatti dei casi. Ciò assume particolare importanza considerando che l'adesione alla chemioterapia preventiva dei soggetti infetti è probabilmente non elevata. Per questo motivo è opportuno utilizzare come test di screening iniziale sia la Mantoux che l'Rx del torace.

Nei soggetti recentemente immigrati (gruppo 1.a.), lo screening deve essere eseguito il più presto possibile dopo l'ingresso in Italia; può essere operativamente utile sfruttare l'occasione del rilascio del permesso di soggiorno per eseguire tale screening.

Nei soggetti appartenenti al gruppo 1.b. sarà opportuno eseguire uno screening periodico annuale dei cutinegativi e uno screening della malattia nei cutipositivi che non si sono sottoposti a chemioterapia preventiva o non hanno completato il ciclo previsto.

È importante predisporre dei programmi che consentano di migliorare l'offerta delle azioni di controllo come ad esempio:

- utilizzare tutte le occasioni di contatto con le strutture sanitarie, quali ad esempio accesso alle strutture ambulatoriali, ricovero ospedaliero, rilascio di certificazioni sanitarie, altro.
- Eseguire programmi di ricerca attiva (in collaborazione con le associazioni di volontariato e con i rappresentanti delle comunità) rivolti particolarmente a quei gruppi di immigrati che per le loro condizioni di vita sono ad alto rischio di tubercolosi.

Si considerano positivi i soggetti con infiltrato  $\geq 10$  mm.

La chemioterapia preventiva va limitata di norma ai soggetti di età inferiore a 35 anni.

### 2.5.3. Soggetti esposti a rischio professionale

Gli operatori sanitari di ospedali o reparti che assistono frequentemente pazienti con tubercolosi presentano un rischio elevato di contrarre questa patologia. La prevenzione della tubercolosi in questo gruppo di popolazione si fonda su:

- 1 Valutazione del rischio di trasmissione nosocomiale della tubercolosi;
- 2 Attivazione di un programma di controllo modulato sulla base del rischio attuale di trasmissione della tubercolosi;
- 3 Sorveglianza e profilassi individuale degli operatori.

#### 2.5.3.1. Valutazione del rischio

Poiché il rischio di trasmissione di tubercolosi all'interno di ciascun presidio sanitario varia considerevolmente in rapporto al numero di malati con tubercolosi in fase contagiosa che annualmente vengono assistiti dalla struttura, uno dei primi interventi di un programma di controllo è rappresentato dalla definizione dei livelli di rischio del presidio, delle singole unità operative (inclusi i servizi esterni, quali ad esempio gli ambulatori) ed eventualmente di particolari mansioni lavorative. La classificazione per livello di rischio si deve basare su tre parametri:

- a) caratteristiche epidemiologiche della tubercolosi nel bacino di utenza del presidio;
- b) numero di casi di tubercolosi contagiosa assistiti nell'anno;
- c) risultati dell'analisi delle conversioni tubercoliniche tra gli operatori sanitari.

Tutti i programmi di controllo devono prevedere una rivalutazione periodica del rischio.

Alcuni interventi preventivi sono raccomandati per tutti i presidi, a prescindere dal livello di rischio. Ad esempio, tutti i presidi devono definire ed adottare protocolli per l'identificazione tempestiva, l'isolamento, la diagnosi e il trattamento dei casi con tubercolosi nota o sospetta. Varieranno, invece, altri interventi quali, ad esempio, la frequenza dei controlli tubercolinici degli operatori sanitari o la frequenza con cui dovranno essere rivalutate le misure di controllo della trasmissione intraospedaliera. Nell'Allegato 4 sono riportati i criteri proposti dai Centers for Diseases Control di Atlanta per la classificazione dei presidi in base al rischio di trasmissione di tubercolosi e gli interventi di controllo raccomandati per ciascun livello.

#### 2.5.3.2. Controllo della trasmissione intraospedaliera

Un efficace programma di controllo e prevenzione del contagio tubercolare intranosocomiale richiede la precoce identificazione, l'isolamento e il trattamento delle persone con tubercolosi attiva. I piani per il controllo dell'infezione tubercolare nelle strutture sanitarie dovrebbero porsi i seguenti tre obiettivi, attraverso l'applicazione di una scala gerarchica di misure di controllo:

- 1 Adozione di provvedimenti atti a ridurre il rischio di esposizione a persone con tubercolosi attiva (definizione di protocolli per la tempestiva identificazione, l'isolamento, la diagnosi e il

trattamento dei soggetti con probabile tubercolosi; programmi di educazione, informazione e addestramento del personale sanitario; sorveglianza sanitaria periodica degli operatori);

2. Interventi di tipo strutturale per prevenire la dispersione e ridurre la concentrazione dei droplet nuclei;
3. Uso di protezioni respiratorie individuali nelle aree dove persista il rischio di esposizione al *Mycobacterium Tuberculosis* (per es. nelle stanze di isolamento per tubercolosi).

Per una discussione più analitica delle misure di controllo della trasmissione intraospedaliera, si rimanda alle Linee guida per la prevenzione del contagio tubercolare nell'assistenza ai pazienti con infezione da HIV emanate dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS nel novembre 1994 (Allegato 5).

#### 2.5.3.3. Sorveglianza e profilassi individuale degli operatori

La sorveglianza attiva della tubercolosi tra gli operatori sanitari deve prevedere sia la pronta identificazione dei casi di tubercolosi attiva (diagnosi tempestiva della malattia) sia l'esecuzione periodica di screening tubercolinici al fine di identificare precocemente gli infetti (screening dell'infezione). Gli interventi di profilassi sono rappresentati dalla vaccinazione con BCG, che deve essere limitata ai casi particolari descritti di seguito, e dalla chemioterapia preventiva dei soggetti infetti.

##### Diagnosi tempestiva della tubercolosi attiva

Ogni operatore sanitario che presenti una sintomatologia suggestiva di tubercolosi attiva deve essere prontamente valutato per ricercare la malattia. A tale scopo deve essere garantita al lavoratore la possibilità di accedere tempestivamente e senza oneri alla visita medica presso il medico competente e agli eventuali esami che questi ritenga opportuni.

La valutazione con Rx periodiche di massa dei soggetti asintomatici è pratica inutile e non esente da rischi.

##### Vaccinazione con BCG

Per la vaccinazione si rimanda al paragrafo specifico (pag. 20). Al momento dell'assunzione bisognerà, dunque, valutare l'opportunità di effettuare la vaccinazione degli operatori cutinegativi sulla base della frequenza di casi di tubercolosi sostenuti da ceppi multifarmacoresistenti nel presidio o in singole unità operative. Bisognerà, inoltre, identificare i soggetti cutinegativi che presentano controindicazioni cliniche all'uso di farmaci antitubercolari e vaccinarli con BCG.

I vaccinati devono essere sottoposti a intradermoreazione secondo Mantoux tre mesi dopo la somministrazione del vaccino; il risultato del test, espresso in millimetri, deve essere registrato.

Coloro che dopo la vaccinazione risultino cutinegativi (induramento dermico  $< 5$  mm) e che vengono inclusi in programmi di sorveglianza periodica dell'infezione tubercolare, dovranno continuare ad essere inclusi nei successivi screening, se permangono cutinegativi.

I vaccinati che risultino essere cutipositivi (induramento  $\geq 10$  mm) non devono essere testati nuovamente, a meno che non siano stati esposti ad un caso di tubercolosi contagiosa e al

momento dell'esposizione non siano state rispettate le opportune precauzioni. In questo caso devono essere ritestati e un aumento dell'indurimento  $\geq 10$  mm rispetto alla precedente Mantoux è indicativo di un'infezione recente.

#### Screening tubercolinico

Lo screening tubercolinico al momento dell'assunzione e successivamente, con intervalli di frequenza diversi a seconda del livello di rischio, consente di sorvegliare attivamente il contagio tubercolare tra gli operatori sanitari e di intervenire, ove necessario, con chemioterapia preventiva. Consente, inoltre, di rivalutare periodicamente l'efficacia delle misure di controllo adottate.

#### All'assunzione

All'assunzione tutti gli operatori sanitari, inclusi quelli già precedentemente vaccinati con BCG, dovrebbero eseguire una intradermoreazione con PPD, esclusi quelli con cutipositività documentata o una storia documentata di malattia tubercolare adeguatamente trattata. Tale esame va eseguito con tecnica di Mantoux impiegando la dose standard di 5 UT di PPD. Non sono da considerare sufficientemente attendibili i test eseguiti con dispositivi per multipuntura.

Al momento del test andrà raccolta l'informazione su eventuali pregresse vaccinazioni con BCG, possibilmente confermandole con la certificazione o con l'esame della cicatrice. Ciò consentirà di non sottoporre soggetti già vaccinati ad un'altra vaccinazione e di valutare il significato di una eventuale positività al test tubercolinico. Una risposta al PPD di diametro  $\geq 10$  mm nel soggetto vaccinato dovrà comunque essere attribuita a probabile contagio.

Per tutti gli operatori che risultino cutinegativi, è indicata la ripetizione del test dopo 1-3 settimane, al fine di evidenziare eventuali fenomeni "booster".

Per coloro che risultino positivi vanno eseguite le necessarie indagini cliniche volte a svelare l'eventuale presenza di tubercolosi attiva e vanno presi gli opportuni provvedimenti terapeutici e profilattici.

#### Ripetizione dello screening tubercolinico

Gli operatori con Mantoux negativa al momento dell'assunzione dovrebbero ripetere il test a intervalli regolari, stabiliti sulla base della valutazione del rischio (vedi Allegato 4, per le indicazioni proposte dai CDC).

Le Linee guida per la prevenzione del contagio tubercolare nell'assistenza ai pazienti con infezione da HIV emanate dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS nel novembre 1994 (Allegato 5) raccomandano, per i reparti che assistono pazienti con infezione da HIV, la ripetizione dell'intradermoreazione almeno ogni anno. Questi operatori dovrebbero anche essere testati dopo ogni esposizione a un paziente con HIV, se al momento dell'esposizione non sono state osservate precauzioni appropriate.

I risultati dei test tubercolinici effettuati dovrebbero essere analizzati almeno ogni anno allo scopo di rivalutare il rischio di trasmissione della TB.

### Interpretazione dell'intradermoreazione tubercolinica

Deve essere considerata positiva una reazione caratterizzata da un infiltrato  $\geq 10$  mm. Verrà considerata una cuticonversione l'aumento di almeno 10 mm del diametro massimo della reazione cutanea in un periodo di due anni.

#### 2.5.3.4 Gestione degli infetti

I soggetti riscontrati cutipositivi dovranno essere sottoposti ad accertamenti per escludere la presenza di tubercolosi attiva.

Bisognerà proporre la chemioterapia preventiva a tutti i lavoratori con meno di 35 anni di età che siano risultati cutipositivi. La chemioterapia preventiva dovrà inoltre essere offerta, indipendentemente dall'età, a tutti coloro che:

- siano dei recenti convertitori o abbiano avuto un incremento della reazione  $\geq 10$  mm;
- si trovino in una condizione medica che aumenta il rischio di TB;
- abbiano un'infezione HIV;
- usino droghe per via iniettiva.

#### 2.5.4. Gruppo 2 (Diagramma n° 3 - Allegato 2)

- a) Soggetti senza fissa dimora;
- b) Soggetti reclusi in istituti di correzione e pena;
- c) Tossicodipendenti.

In base alla situazione epidemiologica locale deve essere valutata l'opportunità di sottoporre a screening dell'infezione i soggetti appartenenti a questi gruppi.

Sono da considerare positivi i soggetti con Mantoux superiore o uguale a 10 mm.

La terapia preventiva di norma deve essere limitata ai soggetti di età inferiore a 35 anni.

La periodicità degli accertamenti di screening deve essere definita in base alla situazione epidemiologica locale.

#### 2.5.5. Soggetti con patologie o condizioni favorenti

- a) soggetti con esiti fibrotici, non precedentemente trattati farmacologicamente. (Diagramma n° 4 - Allegato 2).

Non è indicata l'effettuazione di uno screening radiografico per l'individuazione dei soggetti con esiti radiografici, ma è importante ricordare come questi esiti siano la condizione di rischio più frequentemente associata ai casi di tubercolosi.



È importante che ogni soggetto con esiti radiografici di tubercolosi non trattato in precedenza con un efficace ciclo di terapia sia valutato per la terapia preventiva indipendentemente dall'età.

Sono da considerare positivi i soggetti con positività alla Mantoux superiore o uguale a 5 mm.

- b) soggetti con patologie favorevoli: silicosi, gastrectomia, diabete scompensato, terapia immunosoppressiva, deperimento organico, insufficienza renale cronica, leucosi, M. di Hodgkin.

(Diagramma n° 5 - Allegato 2).

Sono da considerare positivi i soggetti con Mantoux superiore o uguale 10 mm.

La terapia preventiva è indicata indipendentemente dall'età.

#### 2.5.6. Anziani istituzionalizzati (Diagramma n° 6 - Allegato 2)

Al momento dell'accoglienza nella casa di riposo o nella struttura di lungodegenza, gli anziani, devono essere sottoposti ad accertamento radiografico del torace per lo screening della malattia. Successivamente, per consentire una tempestiva diagnosi, deve essere effettuata la sorveglianza dei sintomi suggestivi di malattia tubercolare, in particolare nei soggetti con esiti fibrotici.

#### 2.5.7. Programmazione regionale

L'identificazione, la sorveglianza attiva ed il trattamento preventivo dei contatti di un caso di tubercolosi sono la più efficace misura per il controllo della diffusione della tubercolosi a partenza da un caso indice e, inoltre, sono da considerarsi attività obbligatoria per i Servizi ai sensi della legislazione vigente.

È obbligatoria, ai sensi del D.Lgs.626/94, l'attività di controllo della tubercolosi nei soggetti esposti a rischio professionale.

Le Regioni devono valutare l'opportunità di predisporre programmi per la sorveglianza attiva ed il trattamento preventivo delle persone con infezione da HIV e dei soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia.

In risposta a situazioni particolari possono anche organizzare programmi di controllo per i soggetti di cui al gruppo 2.

Nella progettazione di tutti questi programmi è opportuno valutarne l'efficacia, tenendo conto della situazione epidemiologica locale, delle disponibilità organizzative ed economiche, dei notevoli problemi di fattibilità.

La possibilità di intervenire, come misura individuale, su queste persone, una volta che siano venute a contatto con le strutture sanitarie, deve comunque essere sempre garantita.

Per i soggetti appartenenti ai gruppi a rischio di cui al punto 3 non è opportuna la effettuazione di una ricerca attiva (ad es. esecuzione di Rx per l'individuazione degli esiti fibrotici), ma il controllo della tubercolosi in questi gruppi è affidato alla sorveglianza passiva. Pertanto, il medico che ha individuato la patologia favorente deve far eseguire la prova tubercolinica e, a seconda del risultato, considerare l'esecuzione della terapia preventiva per la TBC.

Per i soggetti appartenenti al punto 4 si ritiene opportuna la **effettuazione** di uno screening della malattia.

La diagnosi tempestiva costituisce sempre una importante azione di controllo, pertanto, i soggetti appartenenti a gruppi ad alto rischio che non effettuano la terapia preventiva, indipendentemente dal fatto che partecipino a programmi di screening della malattia, devono essere educati a riconoscere i sintomi precoci della malattia tubercolare che necessitano di un approfondimento diagnostico.

### **3. Vaccinazione con BCG**

La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria per le categorie individuate dalla L. 1088/70. Nell'attuale situazione epidemiologica e di rischio, essa può essere considerata essenzialmente come una misura di protezione individuale e pertanto è opportuno che si vada al superamento dell'obbligo vaccinale, limitandone l'indicazione alle sotto elencate particolari situazioni.

- 1 La vaccinazione può essere sicuramente utile per evitare le forme ematogene tipiche della prima infanzia. Pertanto il BCG può essere indicato nei:
  - a) neonati e bambini di età inferiore 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o contatti stretti di persone con tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio;
  - b) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni con test tubercolinico negativo, appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione e per i quali la normale sorveglianza e i programmi di trattamento non sono risultati operativamente efficaci, come ad esempio le persone provenienti dai Paesi ad alta endemia con difficoltà di accesso ai servizi sanitari e in disagiate condizioni di vita.
- 2 La vaccinazione dovrebbe inoltre essere considerata in quelle rare situazioni in cui, per il controllo del rischio professionale, non si possa ricorrere al follow up e alla terapia preventiva:
  - (a) operatori esposti a un documentato rischio di esposizione a batteri multifarmacoresistenti;
  - (b) operatori esposti che presentino controindicazioni cliniche all'uso della terapia preventiva. In quest'ultimo caso deve essere valutata anche l'opportunità di trasferimento ad un reparto a basso rischio.

La vaccinazione è ritenuta utile per il personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi esclusivamente se in:

- a) ambienti ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti;
- b) ambienti ad alto rischio di tubercolosi e presenti controindicazioni cliniche all'uso della terapia preventiva, per cui non possa essere sottoposto a chemioprolassi in caso di cuticonversione.

La vaccinazione con BCG può costituire un'opzione possibile per ridurre il rischio di malattia tubercolare in contatti di soggetti con tubercolosi multifarmacoresistente.

#### **4. La sorveglianza epidemiologica e la valutazione dei programmi di controllo.**

##### **4.1. Sorveglianza epidemiologica**

Per la programmazione e la valutazione degli interventi di controllo della tubercolosi, è essenziale disporre di un sistema di sorveglianza efficiente. Per ottenere statistiche accurate a livello nazionale, regionale e locale, è necessario che tutti i casi di tubercolosi vengano segnalati. Si ribadisce, in particolare, che tutti i casi di sospetta tubercolosi devono essere tempestivamente segnalati ai Servizi di Igiene Pubblica, in modo da consentire un'efficace ricerca dei contatti. Successivamente dovranno essere notificati solo i casi che soddisfano i criteri diagnostici indicati nel Decreto del 29 luglio 1998, pubblicato sulla G.U. n. 200 del 28 agosto 1998.

Le schede di rilevazione devono essere compilate in modo completo ed accurato.

Per migliorare l'esattività del sistema, sembra opportuno, ove organizzativamente possibile, affiancare alle notifiche di malattie infettive altre fonti informative, quali ad esempio la segnalazione dei micobatteri da parte dei laboratori di microbiologia, come suggerito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

È opportuno infine che le Regioni valutino la necessità di istituire programmi di sorveglianza della farmacoresistenza del micobatterio tubercolare e di valutazione periodica della sottonotifica.

##### **4.2. Valutazione dei programmi di controllo**

Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 individua come obiettivo prioritario per il controllo della tubercolosi il monitoraggio degli esiti del trattamento farmacologico, al fine di raggiungere il completamento della terapia in almeno l'85% dei casi diagnosticati.

Le Regioni, d'altra parte, considerando il corretto trattamento della malattia tubercolare una delle principali azioni che devono essere garantite per attuare un'efficace controllo della tubercolosi, hanno predisposto, in collaborazione con il Ministero della Sanità e l'Istituto Superiore della Sanità, un programma di monitoraggio degli esiti del trattamento, consistente nella registrazione dell'iter terapeutico e del suo esito finale nei casi di tubercolosi polmonare.

L'efficacia dei programmi di controllo deve essere valutata periodicamente sulla base di indicatori che misurino i risultati ottenuti nelle seguenti aree:

1. Trattamento dei casi di tubercolosi (proporzione di casi guariti, di casi che hanno completato il trattamento, di fallimenti terapeutici, di casi che hanno interrotto la terapia; letalità; proporzione di casi ospedalizzati / trattati ambulatoriamente; aderenza delle prescrizioni ai protocolli terapeutici raccomandati).
2. Diagnosi dei casi di tubercolosi (ritardo diagnostico attribuibile al paziente o al medico: intervallo trascorso tra insorgenza dei sintomi e diagnosi, proporzione di casi diagnosticati solo post-mortem).
3. Prevenzione in gruppi a rischio (identificazione dei contatti, screening di altri gruppi a rischio, chemioterapia preventiva): proporzione di contatti identificati o di soggetti raggiunti in programmi mirati di screening sul totale della popolazione bersaglio; proporzione di soggetti per i quali era indicata la chemioterapia preventiva che l'hanno accettata e completata.

## **5. Altre misure**

### **5.1. Gratuità degli interventi di controllo della tubercolosi.**

Sono gratuite le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio e le altre prestazioni specialistiche richieste per il controllo della tubercolosi, ai sensi dell'art. 5 del D.M. 1 febbraio 1991, in quanto disposte nel prevalente interesse pubblico.

Ai sensi dell'art. 1 del D.M. 1 febbraio 1991 comma 18 sono esentati dal pagamento delle quote di partecipazione alla spesa per l'assistenza farmaceutica i soggetti affetti da tubercolosi attiva bacillifera, limitatamente ai farmaci antitubercolari.

È auspicabile, anche perché questo consente di aumentare notevolmente l'adesione al trattamento, che la consegna a tutti i pazienti in terapia dei farmaci antitubercolari venga effettuata direttamente da parte delle strutture preposte al controllo della malattia, secondo le raccomandazioni dell'OMS.

Infatti, il trattamento della malattia tubercolare e la chemiopprofilassi, oltre a costituire un vantaggio per il singolo, sono tra gli interventi che devono essere necessariamente assicurati per ottenere il controllo della diffusione della malattia stessa nella collettività.

Per motivi di Sanità Pubblica queste disposizioni sono applicabili, nel rispetto delle normative vigenti, anche nei confronti di tutti i cittadini stranieri presenti nel nostro Paese.

### **5.2. Contumacia**

Per i soggetti affetti da tubercolosi escreato-positiva, per i quali si è ritenuto indispensabile il ricovero in ospedale (vedi punto 1.2) e per i conviventi e/o contatti, le indicazioni circa le misure contumaciali sono contenute nella circolare ministeriale n.4 del 13 marzo 1998 "Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica - Provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti di loro conviventi e contatti" Laddove non siano disponibili le stanze a pressione negativa per l'isolamento respiratorio, si raccomanda di adottare le misure alternative indicate nelle Linee guida della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS riportate in allegato 5 che prevedono in particolare l'isolamento in stanza singola e l'adozione del protocollo per l'isolamento respiratorio.

Si raccomanda quanto segue:

I pazienti con tubercolosi attiva sospetta o accertata vanno posti in isolamento respiratorio a partire dal momento del ricovero.

Per i soggetti affetti da tubercolosi escreato positiva si raccomanda che l'isolamento venga protratto fino a dimostrazione clinica o radiologica o batteriologica dell'efficacia della terapia.

Nei casi di primo accertamento due settimane di trattamento sono in genere efficaci per assicurare la non contagiosità del caso.

### 5.3. Disinfezione

Il trattamento di disinfezione degli ambienti dove ha soggiornato un soggetto malato di tubercolosi deve essere considerato inutile per la prevenzione della malattia.

### 5.4. Elementi organizzativi

#### 5.4.1. Dispensario funzionale

La sorveglianza della tubercolosi presenta elementi di grande complessità sia nell'ottica di un controllo di popolazione sia per il trattamento efficace del singolo caso. Questi due ordini di problemi devono trovare nel momento organizzativo una possibilità di sintesi.

È fondamentale che la tubercolosi sia affrontata da strutture che utilizzino personale adeguatamente formato a questo compito.

I servizi dedicati hanno un elevato rapporto costo-beneficio e consentono di affrontare la tubercolosi in tutti i suoi aspetti: clinico terapeutici, preventivi, riabilitativi e amministrativi.

Il solo problema di queste strutture è che devono essere commisurate alla entità della situazione epidemiologica.

Nella maggior parte delle realtà territoriali l'incidenza della malattia tubercolare non giustifica la creazione di strutture apposite, dedicate esclusivamente al controllo della malattia tubercolare.

È necessario invece che in tutte le Aziende Sanitarie Locali sia creato un coordinamento strutturato, una sorta di "Dispensario Funzionale", tra i soggetti che sono chiamati in prima persona a gestire il problema del controllo della tubercolosi: il clinico (pneumologo e infettivologo) e il medico di Igiene e Sanità Pubblica, in modo da garantire la gestione integrata del singolo caso, necessaria per un adeguato controllo della malattia.

### 5.5. Organizzazione dei laboratori.

Per assicurare un sufficiente livello di qualità nella diagnostica dei micobatteri è necessario garantire dei livelli minimi di attività.

In particolare, si ritiene che debba essere definita l'attività minima di un laboratorio che esegue l'esame microscopico o colturale.

I laboratori devono pertanto essere classificati in base ai carichi di lavoro in tre livelli di attività:

1° livello: (laboratorio di base) preparazione ed esecuzione di esame microscopico diretto e, in base al carico di attività, eventualmente di esame colturale.

2° livello: (laboratorio regionale) oltre alle procedure del primo livello, esame colturale, identificazione dei MT umani e antibiogramma. Bacino di utenza di circa 1 milione di abitanti.

3° livello: (laboratorio di riferimento) esame microscopico e colturale, antibiogramma, tipizzazione MTU e MOTT, uso di alta tecnologia, coordinamento con gli altri laboratori per controllo di qualità, conservazione dei ceppi, corsi di aggiornamento del personale. Bacino di utenza 5-10 milioni di abitanti.

## ALLEGATO 1

## Intradermoreazione secondo Mantoux

Iniezione intradermica di 0,1 ml di soluzione contenente tubercolina. La dose utilizzata è di 5 UI di PPD-S oppure 1-2 di PPD-RT23.

*Metodo di esecuzione della Mantoux*

Scegliere un'area cutanea tra il terzo medio e il terzo superiore dell'avambraccio sulla faccia dorsale (secondo l'OMS) o volare. Se si sceglie sempre il braccio sinistro, si evita di leggere il risultato sul braccio sbagliato.

Pulire la cute con alcool e lasciare asciugare prima di procedere alla esecuzione del test. Non utilizzare etere.

Utilizzare una siringa tubercolinica (graduata in centesimi di millilitro) e un ago n° 26 intradermico lungo 10 mm.

Inserire l'ago parallelamente all'asse maggiore dell'avambraccio.

Controllando il livello di partenza del pistone, iniettare esattamente 0,1 ml di soluzione corrispondente a 5 UI di PPD nel derma.

Se l'esecuzione è corretta, si ottiene un pomfo rilevato, piano, con un diametro di 5-6 mm con aspetto a "buccia d'arancia". Se non si osserva il pomfo, il test deve essere ripetuto (sull'altro braccio).

Gettare via qualsiasi soluzione tubercolinica non utilizzata in giornata.

*Lettura e interpretazione del test*

La lettura deve essere effettuata dopo 48-72 ore. Se vi è stata una reazione, si osserverà un'area di eritema (arrossamento, difficile da apprezzare sulla pelle scura) e un'area di induramento della cute.

La presenza di eritema non indica positività alla reazione. L'induramento non è visibile, ma è riconoscibile al tatto come un'area cutanea più dura.

La lettura si effettua misurando il diametro trasverso dell'induramento espresso in millimetri utilizzando un righello trasparente premuto sulla cute (vedi figura). La lettura in gradi di positività (da  $\div$  a  $\div\div\div\div$ ) non permette di adottare una soglia precisa di positività e di valutare le variazioni in test seriali e deve, pertanto, essere abbandonata.

La lettura deve essere registrata in millimetri anche quando l'esame è negativo (ad esempio riportare "3mm" e non "negativo").

È importante che una copia del risultato del test venga consegnata al soggetto, che dovrà conservarla da mostrare per successivi eventuali screening.

*Effetto "booster"*

L'effetto "booster" è un aumento del diametro dell'infiltrato rilevabile alla ripetizione di un test tubercolinico a distanza di una settimana - 1 anno dal primo test; è dovuto alla stimolazione della memoria immunologica cellulo-mediata. È più frequente nei soggetti anziani o vaccinati.

Il possibile effetto booster deve essere considerato nell'arruolamento in programmi di screening periodico: alla ripetizione del test, un aumento del diametro dell'infiltrato verrebbe, infatti, erroneamente interpretato come una cuticonversione. In questi casi, all'arruolamento (screening iniziale) bisogna programmare per tutti i soggetti cutinegativi la ripetizione del test a distanza di almeno una settimana dal primo. Se il secondo test a distanza di una settimana risulta positivo, il soggetto deve essere considerato cutipositivo (deve comunque essere registrato il risultato del secondo test).

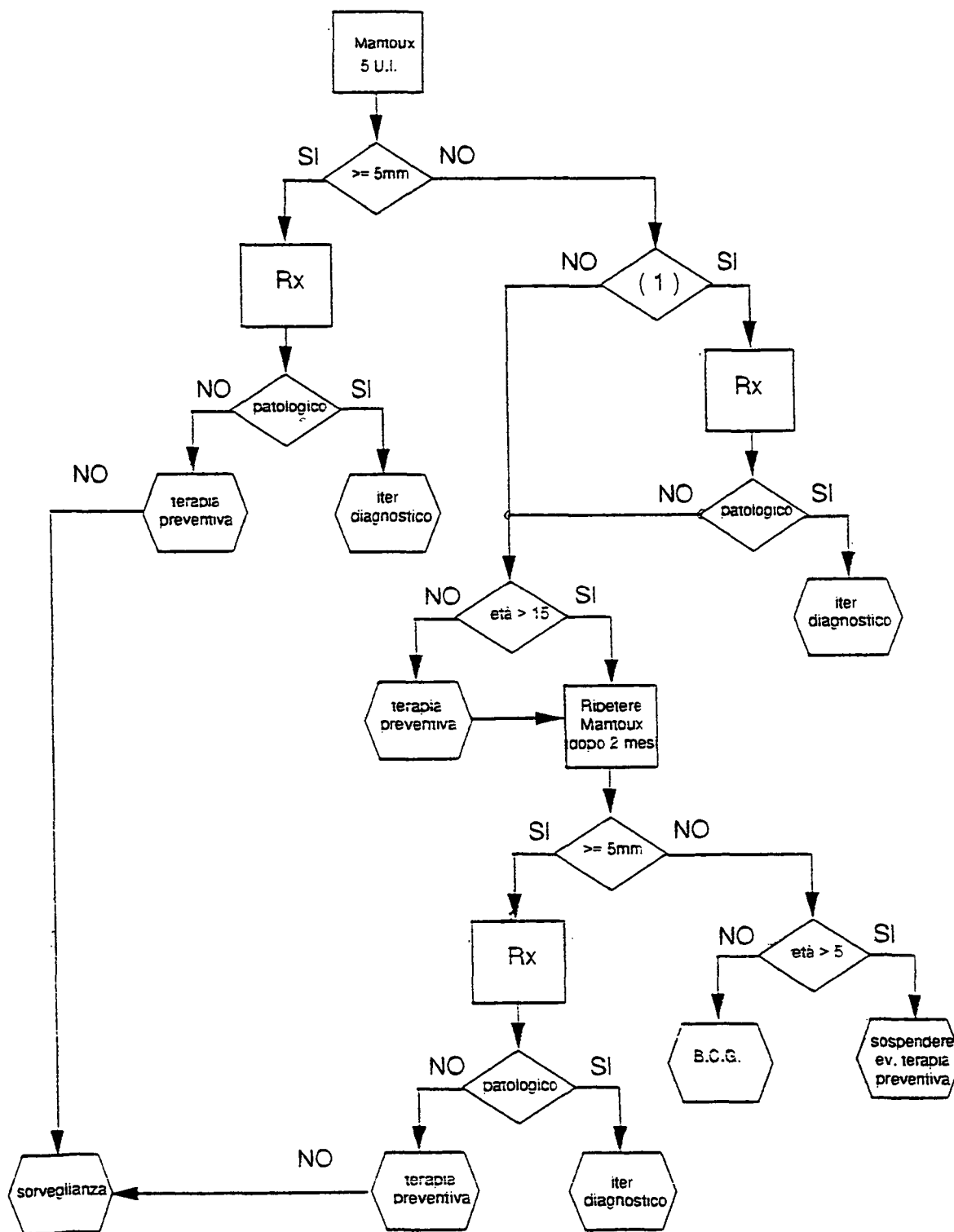
*Soggetti immunodepressi*

Nei soggetti con infezione da HIV immunodepressi (o sospetti di esserlo), se la Mantoux è negativa deve esser eseguito un altro test di reattività cutanea (ad esempio Multitest), per la valutazione del grado di anergia.

## ALLEGATO 2

Diagramma di flusso 1

Contatti di casi contagiosi



(1) bambini età inferiore a 15 anni, anziani, persone immunodepresse e con infezione da HIV

Diagramma di flusso 2.

Immigrati da paesi ad alta endemia

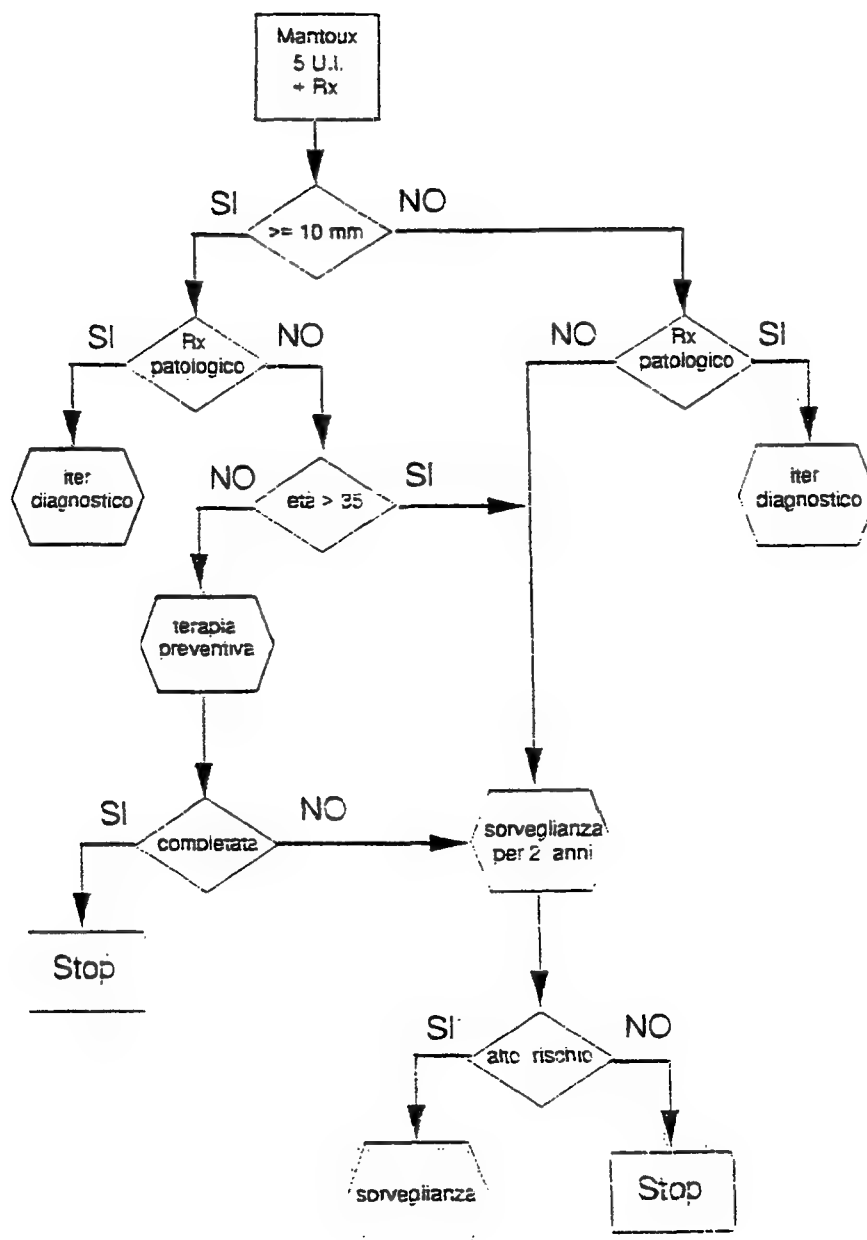
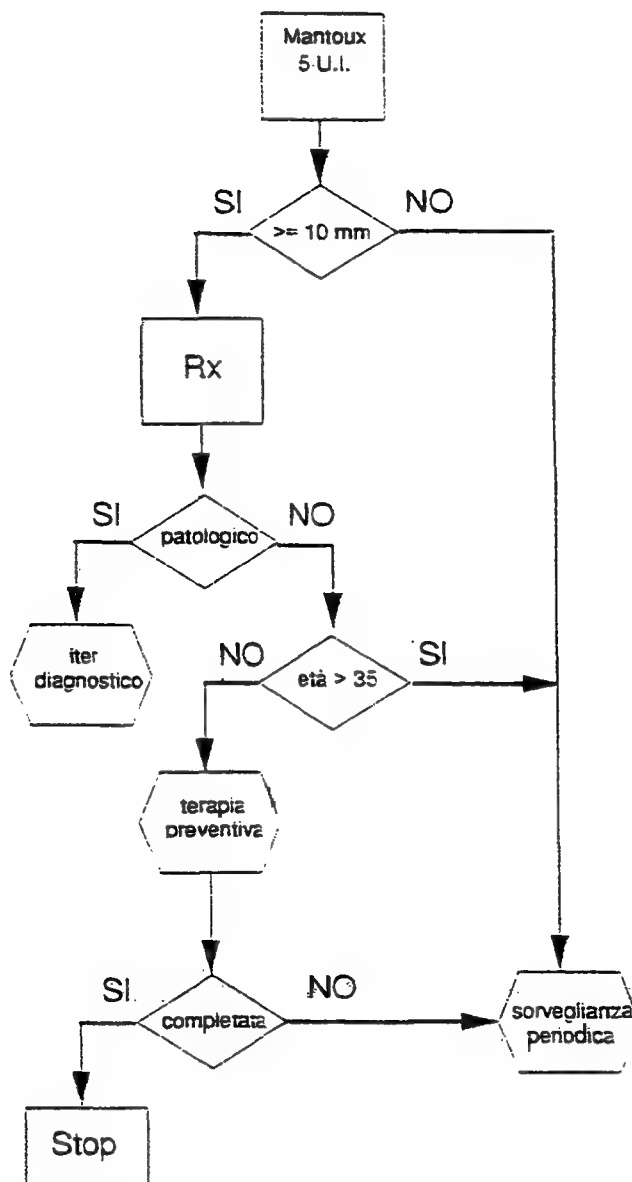




Diagramma di flusso 3.

## Gruppo 2

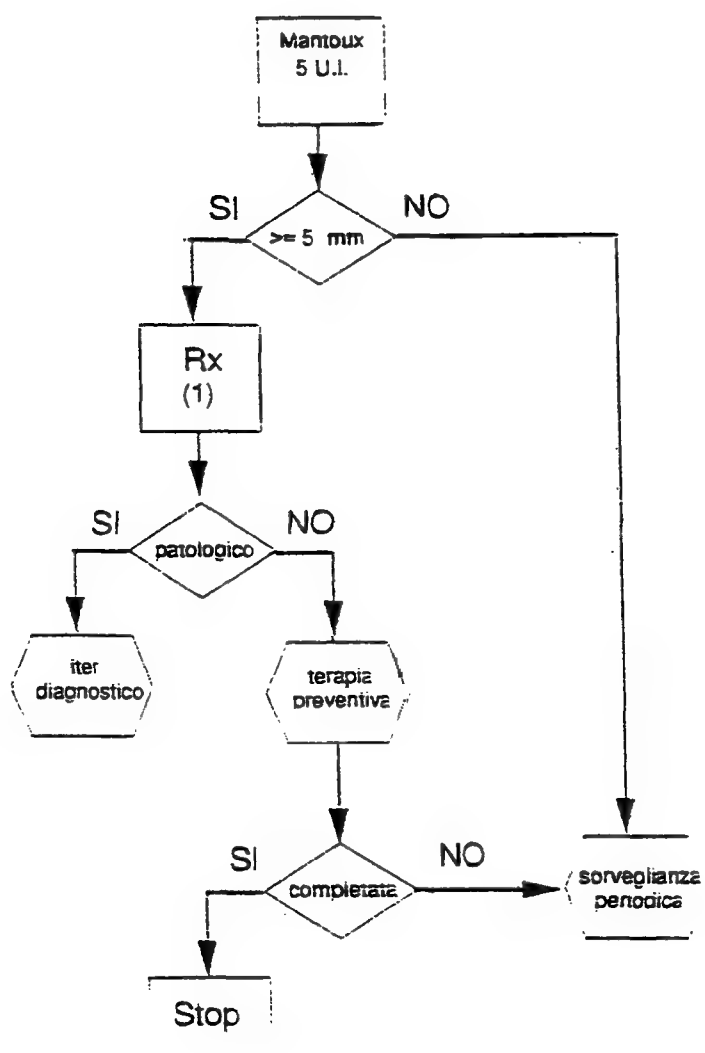
- a) Soggetti senza fissa dimora, rifugiati, baraccati.
- b) Soggetti reclusi in istituti di correzione e di pena
- c) Tossicodipendenti



La periodicità con cui eseguire la sorveglianza periodica deve essere definita in base alla situazione epidemiologica

## Soggetti con esiti fibrotici di TB non trattati farmacologicamente

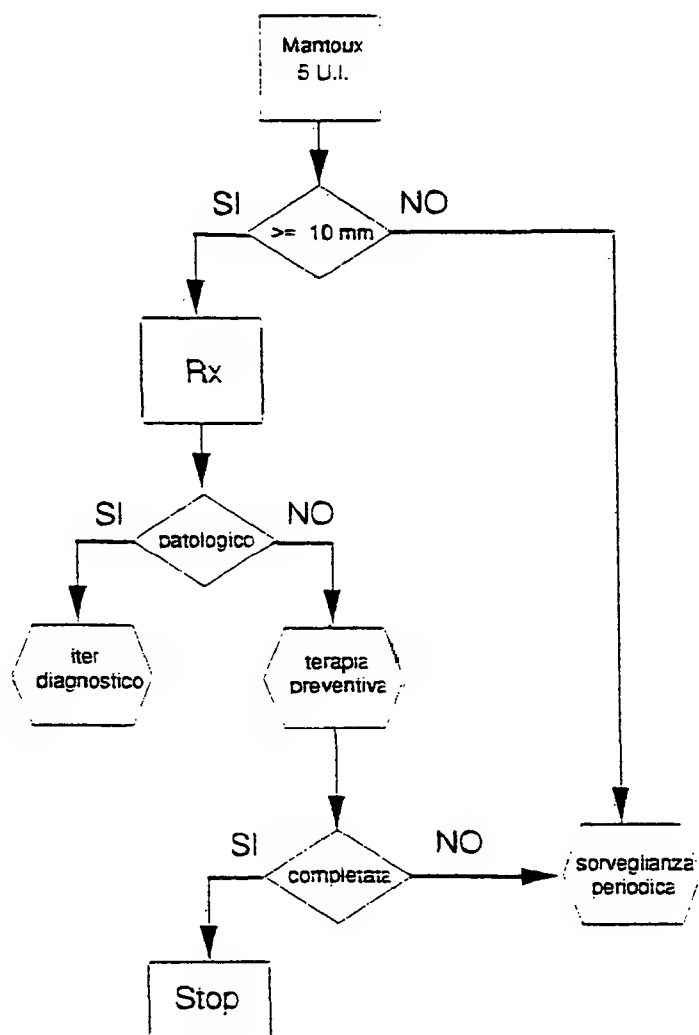
Diagramma di flusso 4.



1) Se non già eseguito

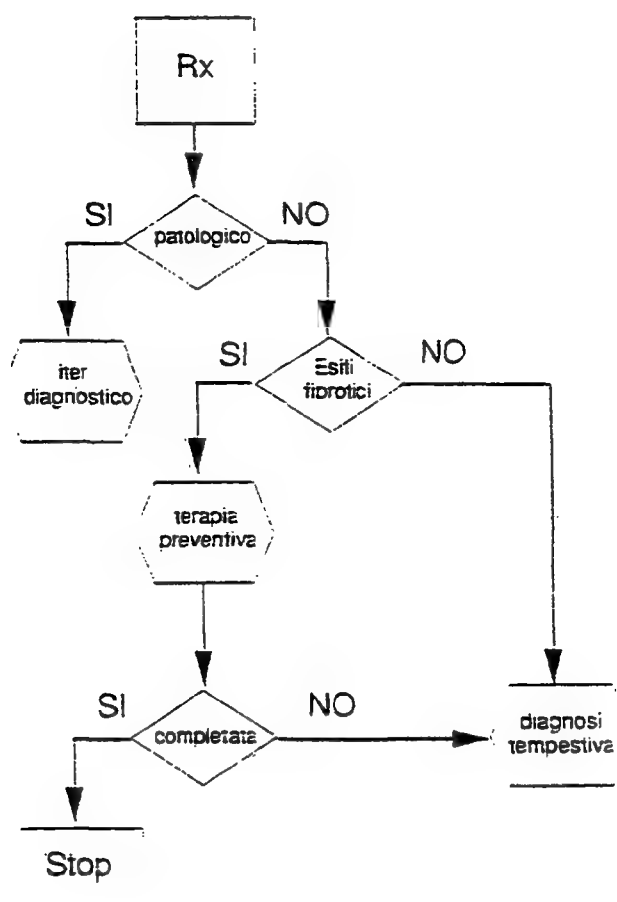
## Soggetti con patologie o condizioni favorevoli

Diagramma di flusso 5.



## Anziani istituzionalizzati

Diagramma di flusso 6.



## COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS

LINEE-GUIDA PER LA CHEMIOTERAPIA PREVENTIVA DELLA TUBERCOLOSI  
NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV IN ITALIA

12 Maggio 1994

La tubercolosi (TBC) e' una manifestazione importante dell'immunodepressione indotta dall'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV); la prevalenza di infezione da HIV e' elevata nei soggetti con TBC e, di converso, la TBC e' molto frequente nei soggetti con infezione da HIV, soprattutto nei pazienti con AIDS. A conferma dell'importanza che oggi si attribuisce alla malattia tubercolare come manifestazione dell'immunodepressione indotta dall'infezione da HIV, nel 1993 anche la TBC polmonare e' stata inclusa nell'elenco delle malattie indicative di AIDS.

In molti Paesi, industrializzati e non, contemporaneamente all'estendersi dell'epidemia da HIV si e' registrato un aumento dei casi di malattia, tanto da diventare un problema rilevante sia sul piano epidemiologico, che su quello clinico e di sanita' pubblica. Per questo, nell'aprile 1993, l'Organizzazione Mondiale della Sanita' ha dichiarato lo stato di "emergenza globale". La stessa Organizzazione considera l'Italia, insieme a Stati Uniti e Svizzera, uno dei paesi occidentali in cui si sarebbe verificato tra il 1988 ed il 1990 il maggior incremento del numero di casi di TBC.

L'infezione da HIV modifica nettamente la storia naturale dell'infezione tubercolare, in primo luogo favorendo la riattivazione di una infezione latente: per tale motivo i soggetti con doppia infezione (da HIV e tubercolare) presentano un rischio estremamente elevato di sviluppare tubercolosi attiva. Inoltre l'infezione da HIV favorisce la rapida progressione verso la malattia di un'infezione tubercolare recente.

La tubercolosi tra tutte le infezioni che possono colpire i soggetti con infezione da HIV, presenta alcune peculiarità: trasmissibilità per via aerea, anche a soggetti immunocompetenti; capacità di determinare l'insorgenza di focolai epidemici in ambito nosocomiale o comunitario con elevato rischio per il personale di assistenza. Pertanto, una popolazione a rischio elevato di tubercolosi, come quella costituita dagli individui con infezione da HIV, può aumentare la circolazione di *Mycobacterium tuberculosis* nella popolazione generale e, di conseguenza, il numero totale dei casi di malattia.

In Italia, pur in assenza di dati di sorveglianza attendibili, la tubercolosi è considerata ancora endemica e gli studi finora condotti dimostrano che il nostro Paese presenta una frequenza di tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV e nei pazienti con AIDS tra le più elevate del mondo occidentale.

In particolare un ampio studio retrospettivo ha permesso di rilevare che nei soggetti con infezione da HIV la tubercolosi è stata diagnosticata con frequenza crescente nel periodo 1985-1989; in quest'anno il 2% dei soggetti assistiti per l'infezione da HIV aveva presentato una tubercolosi attiva. Inoltre è stato stimato che l'incidenza cumulativa di tubercolosi tra i soggetti

con infezione da HIV e' superiore all'11%. Infine, sembrano esservi nel nostro Paese differenze molto meno marcate, per quanto riguarda il rischio di tubercolosi, tra tossicodipendenti ed altre persone con infezione da HIV rispetto a quelle riportate in altri paesi occidentali.

Una indagine condotta dal "Centro per le attivita' assistenziali per i pazienti affetti da HIV", con una copertura di oltre l'80% dei reparti di ricovero sull'intero territorio nazionale, ha evidenziato che oltre il 5% dei pazienti ricoverati e' affetto da tubercolosi.

Da ultimo, cosi', come segnalato in altri paesi industrializzati, anche in Italia sono stati descritti nei soggetti con infezione da HIV episodi epidemici di tubercolosi da contagio nosocomiale e l'isolamento di ceppi multiresistenti.

E' chiaramente dimostrato che la somministrazione di isoniazide per 6-12 mesi riduce il rischio di malattia tubercolare in soggetti con infezione tubercolare latente. Alcuni studi suggeriscono che tale chemioterapia preventiva e' efficace anche nei soggetti con infezione da HIV.

Rendere operante un programma di prevenzione della tubercolosi per coloro che sono infettati da HIV potrebbe non solo ridurre la frequenza di malattia tubercolare in queste persone ma contribuirebbe anche in maniera sostanziale a ridurre il rischio di questa malattia tra i cosiddetti "contatti stretti" (familiari, operatori sanitari, ecc.) e piu' in generale al controllo della tubercolosi in tutta la popolazione.

Sulla base di queste considerazioni sia l'Organizzazione Mondiale della Sanita' che numerose Autorita' Sanitarie Nazionali raccomandano di istituire programmi di chemioterapia preventiva della tubercolosi in soggetti con infezione da HIV.

**RACCOMANDAZIONI:****1- Definizione della presenza di infezione tubercolare nei soggetti con infezione da HIV.**

Ogni persona per la quale venga diagnosticata la presenza di infezione da HIV dovrebbe essere sottoposta ad una intradermoreazione tubercolinica. L'intradermoreazione deve essere eseguita con tecnica di Mantoux utilizzando 5 UT di PPD; la comparsa di un infiltrato di diametro  $\geq 5$  mm nella sede di iniezione dopo 48-72 ore va considerata una risposta positiva.

E' importante che tale accertamento venga eseguito tempestivamente dopo l'identificazione dell'infezione da HIV in quanto il progredire dell'immunodepressione determina frequentemente la perdita della capacita' di reagire agli antigeni che valutano l'ipersensibilita' ritardata. Per questo motivo si suggerisce di eseguire anche l'intradermoreazione con almeno altri 2 antigeni (ad esempio candidina e tossoide tetanico) con tecnica di Mantoux o con dispositivo per multipuntura. Il soggetto negativo al PPD ma che risponde ad almeno un altro antigene puo' essere verosimilmente considerato non coinfectato dal bacillo tubercolare; e' da sottolineare peraltro come tale criterio non possa essere utilizzato per escludere la presenza di tubercolosi attiva. Per i soggetti che non presentano nessuna risposta cutanea di ipersensibilita' ritardata (anergici) non puo' essere tratta alcuna conclusione attendibile sulla presenza di infezione tubercolare.

Andrebbe infine eseguita a tutti i soggetti con infezione da HIV una radiografia del torace.



La ripetizione annuale dell'intradermoreazione tubercolinica potrebbe rivelarsi utile nei soggetti negativi al PPD, in particolare se non anergici.

2- Identificazione dei soggetti candidati alla chemioterapia preventiva.

Una chemioterapia preventiva della tubercolosi e' indicata nei soggetti con infezione da HIV che :

- a- risultino positivi all'intradermoreazione tubercolinica;
- b-abbiano una storia documentata di positivita' all'intradermoreazione tubercolinica;
- c- abbiano segni radiologici di lesioni tubercolari inattive, non adeguatamente trattate;
- d- siano contatti stretti di pazienti con tubercolosi polmonare aperta PPD-negativi e siano anergici.

Nel caso di una persona con infezione da HIV che sia contatto stretto di un paziente con tubercolosi polmonare aperta e che risulti PPD negativa ma con risposta cutanea conservata ad altri antigeni, appare indicato l'inizio di una chemioterapia preventiva. Peraltro, in caso di persistente negativita' del PPD ad un controllo eseguito a 12 settimane di distanza, l'opportunita' di interrompere la chemioterapia preventiva deve essere valutata caso per caso.

Infine l'opportunita' di intraprendere una chemioterapia preventiva andrebbe presa in considerazione nei soggetti anergici, in particolare se con bassi livelli di linfociti CD4+ (< 350/mm<sup>3</sup>).

3- Conduzione della chemioterapia preventiva antitubercolare

Lo schema terapeutico attualmente raccomandato si basa sulla somministrazione giornaliera di isoniazide alla dose di 5 mg/kg fino ad un massimo di 300 mg/die.

La durata ottimale della chemioterapia preventiva non è stata stabilita con certezza tuttavia essa non dovrebbe essere inferiore a 12 mesi.

Prima di intraprendere la chemioterapia preventiva va esclusa la presenza di tubercolosi attiva. A tal fine dovrebbe essere eseguito un esame radiografico del torace ed ogni altro accertamento che può essere indicato dalla eventuale presenza di una sintomatologia clinica.

La chemioterapia preventiva con isoniazide è controindicata nei seguenti casi:

- a) in presenza di una grave epatopatia o comunque di una elevazione dei valori di ALT > tre volte il valore normale;
- b) in soggetti che abbiano presentato epatite da isoniazide o reazioni di ipersensibilità a questo farmaco.

La gravidanza si può considerare una controindicazione relativa. Particolare cautela andrà inoltre prestata nella seguenti condizioni:

- a) in pazienti di età superiore a 35 anni;
- b) in coloro che assumo elevate quantità di alcoolici;
- c) in pazienti con preesistente epatopatia;
- d) in pazienti che assumono farmaci quali fenitoina, disulfiram, carbamazepina, anticoagulanti orali, benzodiazepine e vitamina D;
- e) in pazienti che presentano malnutrizione, diabete, insufficienza renale cronica o sono in terapia con anticolvulsivanti.

Infatti le condizioni di cui ai punti a), b) e c) comportano un aumentato rischio di epatite fulminante da isoniazide; i farmaci di cui al punto d) interferiscono con il metabolismo

dell'isoniazide; le condizioni di cui al punto b) e e) sono associate ad un rischio aumentato di neuropatia periferica da isoniazide.

I pazienti che assumono la chemioterapia preventiva con isoniazide vanno informati sui possibili effetti indesiderati, incluso il rischio di epatite fulminante, ed istruiti sulla necessita' di interrompere immediatamente l'assunzione del farmaco e di contattare il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano una epatite acuta.

La contemporanea somministrazione di vitamina B6 riduce il rischio di neuropatia periferica.

Appare utile che i pazienti che assumono la chemioterapia preventiva con isoniazide vengano controllati mensilmente sia per valutare l'aderenza allo schema terapeutico sia per svelare eventuali segni di tossicita'. Nel caso si osservi una epatite acuta la chemioterapia andra' definitivamente interrotta. Qualora si rilevi un aumento, in assenza di sintomi, delle transaminasi > tre volte i valori normali la chemioterapia andra' sospesa e l'opportunita' di riprenderla, dopo la normalizzazione di tale dato, andra' valutata caso per caso.

E' essenziale che anche nel nostro Paese venga attivato un programma di sanita' pubblica per valutare la modalita' di gestione nei centri clinici italiani dei soggetti HIV-positivi con infezione/malattia tubercolare.

## ALLEGATO 4

**Criteri dei Centers for Disease Control per la classificazione dei presidi sanitari in base al rischio di trasmissione della tubercolosi**

1. **Rischio minimo.** La classificazione nella categoria "a minimo rischio" si applica solo ad una struttura nel suo insieme. Una struttura "a minimo rischio" non assiste malati TB nei reparti di ricovero o nei servizi ambulatoriali ed è collocata in una comunità nella quale non è stato diagnosticato alcun caso di TB nell'ultimo anno.
2. **Rischio molto basso.** Anche questa classificazione si applica in genere ad una intera struttura. E' una struttura "a rischio molto basso" quella in cui a) non sono stati ammessi nelle aree di ricovero pazienti con TB attiva, ma essi possono essere stati valutati inizialmente o trattati ambulatorialmente in un'area per esterni e b) i pazienti che possono avere una TB attiva e che necessitano di regime di ricovero, vengono trasferiti tempestivamente ad un presidio collegato. Le aree per esterni, in cui può avvenire l'esposizione a pazienti con TB attiva, devono essere valutate per l'assegnazione di ciascuna al proprio grado di rischio.
3. **Rischio basso.** Le aree e i gruppi funzionali della categoria "a basso rischio" sono quelli in cui si verificano le seguenti condizioni: a) il tasso di cuticonversione non è maggiore di quello di aree o gruppi funzionali in cui l'esposizione occupazionale al M.T. sia poco probabile o di quello osservato in precedenti indagini nella stessa area o gruppo funzionale; b) non si sono verificati cluster di cuticonversione (due o più cuticonversioni tra gli operatori entro un periodo di tre mesi); c) non è stata rilevata trasmissione del M.T. da persona a persona e d) sono stati esaminati o ricoverati meno di 6 pazienti con TB attiva.
4. **Rischio intermedio.** Aree o gruppi funzionali di "rischio intermedio" sono quelli in cui si verificano le seguenti condizioni: a) il tasso di cuticonversione non è maggiore di quello di aree o gruppi funzionali in cui l'esposizione occupazionale al M.T. sia poco probabile o di quello osservato in precedenti indagini nella stessa area o gruppo funzionale; b) non si sono verificati cluster di cuticonversione (due o più cuticonversioni tra gli operatori entro un periodo di tre mesi); c) non è stata rilevata trasmissione del M.T. da persona a persona e d) sono stati esaminati o ricoverati nella struttura sei o più pazienti con Tb attiva.
5. **Alto rischio.** Le aree o gruppi funzionali della categoria "a rischio elevato" sono quelli in cui : a) il tasso di cuticonversione è significativamente maggiore di quello di aree o gruppi funzionali in cui l'esposizione al M.T. sia poco probabile o dei tassi di cuticonversione osservati in precedenza nelle medesime aree o gruppi funzionali e la valutazione epidemiologica suggerisce la trasmissione nosocomiale; o b) si è verificato un cluster di cuticonversioni e la valutazione epidemiologica suggerisce la trasmissione nosocomiale della TB; o c) è stata identificata una possibile trasmissione del M.T. da persona a persona.

## Programmi di controllo in relazione al livello del rischio

Misure di controllo	Livello del rischio				
	Minimo	Molto Basso	Basso	Inter-medio	Alto
<i>Valutazione del rischio</i>					
Valutazione rischio di base	R	R	R	R	R
Profilo TB nella comunità	A	A	A	A	A
Sorveglianza nel presidio*	C	C	C	C	C
Analisi test PPD operatori	No	O	A	6-12m	3m
Revisione cartelle casi di TB	No	O	A	6-12m	3m
Osservazione misure di controllo	No	No	A	6-12m	3m
Valutazione interv. ingegneristici	O	O	A	6-12m	3m
<i>Programma di controllo</i>					
Programma di controllo scritto	R	R	R	R	R
<i>Rivalutazione periodica</i>					
Rivalutazione del rischio	A	A	A	6-12m	3m
<i>Identificazione/trattamento casi</i>					
Protocollo identificazione casi TB	R	R	R	R	R
Protocollo diagnosi TB	No	R	R	R	R
Protocollo trasmis. dati lab.	No	R	R	R	R
Protocollo trattamento casi TB	No	R	R	R	R
<i>Gestione pazienti con TB attiva</i>					
Isolamento dei pazienti con TB**	No	No	R	R	R
<i>Misure ingegneristiche</i>					
Protocollo interventi ingegneristici	O	O	R	R	R
<i>Protezione respiratoria</i>					
DPP	No	O	R	R	R
<i>Procedure a rischio</i>					
Protocollo per aerosol/altre manovre	O	O	R	R	R
<i>Educazione/counseling operatori</i>					
Educazione/addestramento operatori	R	R	R	R	R
Counseling operatori	R	R	R	R	R
<i>Screening operatori sanitari</i>					
Protocollo per screening malattia	R	R	R	R	R
Test tubercolinico iniziale	O	R	R	R	R
Esecuzione periodica test	No	O	A	6-12m	3m
Protocollo gestione infetti	R	R	R	R	R
Protocollo gestione casi TB attiva	R	R	R	R	R
<i>Indagini epidemiologiche</i>					
Protocollo indagini epidemiologiche	R	R	R	R	R
<i>Sistema di notifica</i>					
Notifica tempestiva dei casi	R	R	R	R	R

\* Revisione dei registri di laboratorio e delle dimissioni ospedaliere

\*\* Appropriato numero di stanze, protocollo per l'inizio dell'isolamento, le pratiche di isolamento, l'interruzione dell'isolamento e la dimissione del paziente.

R: Raccomandato

A: Annuale

C: Continua

O: Opzionale

## ALLEGATO 5

**COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS****LINEE-GUIDA PER LA PREVENZIONE DEL CONTAGIO TUBERCOLARE  
NELL'ASSISTENZA A PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV**

Maggio 1994

**INTRODUZIONE**

Il rischio di contagio tubercolare in ambito assistenziale e' andato crescendo negli ultimi anni, sia per gli operatori sanitari che per i pazienti, in particolare nei servizi che assistono persone con infezione da HIV ed AIDS

Le principali caratteristiche degli episodi epidemici di trasmissione della tubercolosi in ambito assistenziale fino ad oggi riportati sono :

- 1) La trasmissione della tubercolosi puo' verificarsi in tutti gli ambiti assistenziali ( reparti ospedalieri, strutture ambulatoriali, strutture residenziali per tossicodipendenti o malati di AIDS).
- 2) La frequenza del contagio tra gli operatori sanitari nel corso di queste epidemie e' elevata (sono stati riportati tassi di conversione tra il 13% ed il 50%)
- 3) Il tasso di attacco della tubercolosi attiva tra i pazienti con infezione da HIV esposti al contagio nosocomiale e' estremamente elevato e la progressione clinica molto rapida
- 4) In caso di tubercolosi multiresistente il tasso di letalita' tra i pazienti con infezione da HIV e' molto alto (compreso tra il 60 e l'89% con una sopravvivenza mediana di 4 settimane)

I principali determinanti del rischio di trasmissione della tubercolosi nella assistenza a pazienti con infezione da HIV sono:

- 1) Aumento del numero dei pazienti con tubercolosi in strutture che assistono pazienti con infezione da HIV/AIDS.

- 2) Ritardo nella diagnosi (imputabile alla atipia del quadro clinico) e quindi nell'istituzione di una terapia efficace e di adeguate misure di isolamento nei pazienti con infezione da HIV e tubercolosi.
- 3) Frequente ricorso, nell'assistenza a pazienti con infezione da HIV, a procedure che inducono la tosse (quali la somministrazione di pentamidina per aerosol o l'induzione dell'espettorato)
- 4) Mancanza di adeguate strutture di isolamento.
- 5) Mancato riconoscimento del permanere dello stato di contagiosita' in pazienti con tubercolosi multiresistente e, di conseguenza, sospensione intempestiva dell'isolamento.

#### INDICAZIONI PER IL CONTROLLO

Gli interventi di prevenzione della trasmissione nosocomiale della TB devono basarsi contemporaneamente su quattro diversi approcci:

- a) prevenzione della formazione di droplet nuclei infetti, attraverso la diagnosi precoce ed il trattamento appropriato dei soggetti con infezione tubercolare e con tubercolosi attiva;
- b) prevenzione della diffusione dei droplet nuclei infetti nell'ambiente, principalmente con l'isolamento del paziente;
- c) riduzione della contaminazione microbica dell'aria, mediante una appropriata ventilazione o con tecniche di filtrazione o decontaminazione con raggi ultravioletti dell'aria negli spazi confinati;
- d) protezione dei potenziali esposti con dispositivi individuali e l'attuazione di interventi di sorveglianza e profilassi

#### 1) PREVENZIONE DELLA MALATTIA TUBERCOLARE

La chemioterapia preventiva antitubercolare puo' ridurre l'incidenza di TB attiva nei soggetti co-infettati da HIV e dal micobatterio tubercolare e la realizzazione di un tale intervento su larga scala potrebbe quindi verosimilmente ridurre la frequenza della malattia tubercolare in soggetti con infezione da HIV e, di conseguenza, la probabilita' di avere soggetti in grado di trasmettere il contagio

tubercolare nei reparti che assistono pazienti con infezione da HIV/AIDS.

La Commissione Nazionale per la Lotta Contro l'AIDS ha elaborato Linee-guida specifiche su questo argomento alle quali si rimanda.

## 2) IDENTIFICAZIONE E TRATTAMENTO TEMPESTIVO DEI SOGGETTI CON TUBERCOLOSI ATTIVA

L'identificazione ed il trattamento tempestivo dei soggetti con TB attiva costituiscono il punto cruciale nella prevenzione della trasmissione nosocomiale della TB.

E' necessario che i medici tengano sempre ben presente la possibilita' di questa affezione nei soggetti con infezione da HIV e che una terapia appropriata ed idonee misure di isolamento vengano tempestivamente istituite anche in base al solo sospetto clinico.

E' inoltre essenziale che sia disponibile un adeguato supporto di laboratorio per la diagnosi di tubercolosi. Tutti i laboratori dei centri clinici che assistono pazienti con infezione da HIV/AIDS dovrebbero essere in grado di svolgere almeno accertamenti diagnostici "classici" (ricerca microscopica dei bacilli alcool-acido resistenti e coltura in mezzo solido)

E' opportuno che almeno il primo isolato ottenuto da ogni paziente con TB sia testato per la resistenza farmacologica.

## 3) ISOLAMENTO DEI PAZIENTI CON TUBERCOLOSI

### Le norme di isolamento

— I pazienti con tubercolosi attiva accertata o sospetta vanno posti in isolamento respiratorio a partire dal momento del ricovero. Ogni istituzione sanitaria deve elaborare un protocollo per l'isolamento respiratorio che definisca i seguenti punti: 1) identificazione dei locali per l'isolamento; 2) criteri per l'inizio e la sospensione dell'isolamento; 3) figura professionale autorizzata a porre l'indicazione per l'inizio e la fine dell'isolamento; 4) pratiche di isolamento; 5) controllo dell'isolamento; 6) eventuali provvedimenti per i pazienti non osservanti.



Per definire la necessita' di mantenere un paziente in isolamento e' necessario determinare la sua potenziale contagiosita'. Benché esistano notevoli differenze nel grado di contagiosita', vanno considerati potenzialmente contagiosi i pazienti con TB accertata o sospetta dell'apparato respiratorio che non abbiano iniziato, o abbiano iniziato da breve tempo, una chemioterapia antitubercolare o che non rispondano alla terapia; i pazienti con TB localizzata in altre sedi non sono da considerare contagiosi ad eccezione di coloro che presentano ascessi aperti. La contagiosita' e' piu' elevata in caso di presenza di tosse, di lesioni polmonari escavative e di positivita' della ricerca dei bacilli alcool-acido resistenti (AAR) nell'esame diretto dell'espettorato.

La terapia specifica fa rapidamente diminuire la contagiosita' dei pazienti con TB, tuttavia il tempo richiesto per la fine della contagiosita' e' molto variabile e quindi la decisione di interrompere l'isolamento va presa caso per caso. In termini generali si puo' ritenere che un paziente che abbia assunto la terapia per 2-3 settimane, abbia una risposta clinica positiva al trattamento ed abbia tre esami diretti dell'espettorato consecutivi negativi per AAR sia da considerare non piu' contagioso e non necessita quindi piu' di isolamento. Particolare attenzione va posta alla decisione di interrompere l'isolamento quando il paziente con TB e' ricoverato in reparti che ospitano soggetti immunodepressi, quali sono i reparti per pazienti con infezione da HIV/AIDS. Sembra peraltro opportuno, in considerazione del fatto che l'essere in isolamento e' una condizione sgradita per il paziente, che tale situazione non venga inutilmente prolungata.

Il paziente posto in isolamento va adeguatamente informato sulla finalita' di questa pratica e sulle sue modalita' di attuazione, va inoltre istruito sulla utilita' di coprire la bocca con fazzoletti di carta quando tossisce, ovviamente se le condizioni cliniche lo permettono.

Il paziente in isolamento non deve lasciare la stanza di degenza se non per l'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche non differibili e non eseguibili nella stanza medesima. Nel caso si renda necessario trasportare il paziente al di fuori della sua stanza e' opportuno che questi indossi una mascherina chirurgica. Per l'esecuzione di indagini diagnostiche, quali ad esempio gli accertamenti radiologici, va programmato il trasporto di pazienti con TB attiva in modo da evitare, per quanto possibile, la contemporanea presenza di altri pazienti nella stessa sala d'attesa del servizio di diagnosi.

La stanza di isolamento deve avere la porta sempre chiusa e potrebbe essere utile che su questa venga apposta una segnalazione che indichi l'isolamento respiratorio. E' importante che l'accesso a questa stanza venga permesso solo al personale che deve eseguire procedure assistenziali: per quanto riguarda i visitatori la possibilita' di un loro accesso va valutata caso per caso e comunque devono contattare il personale del reparto prima di entrare nella stanza. Tutte le persone che entrano nella stanza di isolamento dovrebbero indossare adeguate protezioni respiratorie (vedi oltre)

#### Le stanze di isolamento:

L'isolamento deve essere realizzato in camere singole dotate di servizi igienici propri e, possibilmente, di una zona filtro.

La stanza di isolamento dovrebbe avere caratteristiche tali da consentire la riduzione della contaminazione dell'aria e da impedire la diffusione dei contaminanti ad altri ambienti

#### a - Sistemi di ventilazione artificiale.

Per quanto riguarda il primo punto, una efficace riduzione della concentrazione di droplet nuclei puo' essere ottenuta con un sistema di ventilazione che garantisca un numero elevato di ricambi d'aria.

In accordo con le raccomandazioni delle Autorita' Sanitarie di diversi, e' opportuno che vengano assicurati almeno 6 ricambi d'aria per ora.

Va tuttavia ricordato che anche con tale ventilazione il rischio di contagio per le persone che entrano nella stanza in cui e' ricoverato un paziente con TB non puo' ritenersi nullo.

Una sistema di areazione progettato in modo da rispondere ai requisiti di sicurezza va realizzato in tutti i reparti di nuova costruzione e puo' essere probabilmente ottenuto negli ospedali dotati di sistema centralizzato di ventilazione/condizionamento dell'aria.

Approcci alternativi alla decontaminazione dell'aria possono essere presi in considerazione per i reparti che non dispongono di tali sistemi.

#### b - Filtrazione dell'aria

Un approccio alternativo alla riduzione della contaminazione dell'aria delle stanze di isolamento e' basato sull'utilizzo di sistemi di filtrazione dell'aria con filtri HEPA che hanno la capacita' di trattenere il 99.97% delle particelle di diametro fino a 0.3 micron. Non esistono dimostrazioni della loro efficacia nel ridurre la contaminazione da bacillo tubercolare, tuttavia si sono dimostrati efficaci nel ridurre la concentrazione di spore di aspergillo, che hanno dimensioni paragonabili ai droplet nuclei.

Il loro impiego si potrebbe quindi rivelare utile negli ospedali sprovvisti di sistemi efficienti di ventilazione/condizionamento dell'aria, anche in considerazione del loro costo abbastanza contenuto. E' necessario, peraltro, che i sistemi che utilizzano tali filtri vengano disegnati in modo tale che praticamente tutta l'aria della stanza circoli attraverso di essi. Ciò potrebbe essere ottenuto installando delle unita' di ventilazione/filtrazione con un sistema di condotti che captino l'aria e la rimettano dopo filtrazione in punti della stanza di isolamento tali da garantire una miscelazione ottimale dell'aria e, possibilmente, una direzione di flusso che riduca al minimo la fuoriscita di aria contaminata dalla stanza stessa.

Inoltre, e' indispensabile che vengano assicurati una' adeguata manutenzione ed un periodico controllo della efficienza delle unita' di filtrazione. La possibilita di ottenere un accettabile grado di decontaminazione dell'aria con tali sistemi va valutata caso per caso con l'ausilio di tecnici esperti in condizionamento dell'aria.

Infine va ricordato come molti dubbi esistano sulla possibilita' di ottenere una decontaminazione efficiente con l'utilizzo di sistemi portatili di filtrazione.

#### c - Impiego di lampade a raggi ultravioletti.

Allo stato attuale delle conoscenze non e' possibile esprimere un giudizio conclusivo sull'efficacia delle lampade a raggi ultravioletti (UV) nel ridurre il rischio di contagio tubercolare.

Tuttavia, l'impiego di UV potrebbe avere un ruolo nella decontaminazione dell'aria delle stanze di isolamento per tubercolosi. A tale fine le lampade a raggi UV che emettano radiazioni di lunghezza d'onda 250-264 nm (UV-C) vengono installate sulla parte superiore delle pareti o sul soffitto con delle schermature che impediscono la diffusione dei raggi stessi verso il basso ("upper air irradiation").

Il principale requisito - ed il limite piu' rilevante - per un efficace funzionamento di questo sistema e' l'esistenza all'interno della stanza di un buon miscelamento dell'aria contenuta nella parte bassa della stanza stessa con quella presente nella parte alta.

Gli altri problemi di questo sistema sono la variabilita' dell'efficacia germicida che dipende dai tempi di contatto, dal grado di umidita' dell'aria (l'efficacia e' ridotta con un grado di umidita' relativa > 60%) e dalla eventuale presenza di polvere sulle lampade, ed i possibili effetti nocivi sulla salute dei raggi UV. E' da sottolineare che una adeguata manutenzione ed un regolare controllo sono indispensabili per garantire l'efficienza e la sicurezza delle lampade germicide.

I principali vantaggi di questo sistema sono rappresentati dal suo basso costo e dalla possibilità di installazione anche nei corridoi e nelle sale d'aspetto.

d - La pressione negativa

Le stanze di isolamento dovrebbero avere anche caratteristiche tali da prevenire la diffusione dei contaminanti aerei in altri ambienti. A tale scopo il provvedimento più efficace è quello di determinare nella stanza una pressione lievemente più bassa rispetto ai locali adiacenti (stanze a pressione negativa) in modo tale che la direzione di eventuali flussi d'aria sia sempre dal corridoio alla stanza e non viceversa. Per ottenere una pressione negativa è necessario che il flusso d'aria in uscita dalla stanza sia superiore a quello in entrata. In pratica tale risultato si può raggiungere solo in ospedali dotati di sistemi di ventilazione/condizionamento artificiale idonei

Negli ospedali che non dispongono di tali sistemi, ovvero in quelli nei quali i sistemi di ventilazione non sono in grado di determinare una pressione negativa nelle stanze, potrebbe essere di una certa utilità l'installazione di aspiratori a parete o a finestra che espellano l'aria della stanza direttamente all'esterno dell'edificio. La potenziale efficacia di un tale provvedimento va valutata caso per caso con l'ausilio di tecnici esperti in condizionamento dell'aria.

È da sottolineare come la pressione negativa creata da un sistema di ventilazione artificiale possa essere facilmente alterata da piccole modificazioni nelle condizioni di esercizio del sistema e dall'apertura di porte o finestre. Ciò sottolinea la necessità di un controllo assiduo della direzione dei flussi d'aria nelle stanze di isolamento a pressione negativa.

## LE PROTEZIONI RESPIRATORIE INDIVIDUALI

### Indicazioni d'uso

L'uso di dispositivi individuali di protezione respiratoria (DIPR) può offrire una riduzione del rischio di contagio per le persone che si trovano in ambienti confinati insieme a persone con TB contagiosa. E' tuttavia da sottolineare che l'uso dei DIPR va considerata una misura aggiuntiva (e probabilmente di importanza secondaria) e non sostitutiva di una corretta politica di isolamento e dell'applicazione di efficaci misure ingegneristiche di controllo ambientale.

Ogni istituzione sanitaria deve definire un protocollo per l'uso dei DIPR. In termini generali il loro utilizzo dovrebbe essere raccomandato per gli operatori sanitari o altre persone che entrino in stanze di isolamento dove sono ricoverati pazienti con TB attiva e potrebbe rivestire particolare importanza in situazioni a più elevato rischio di contagio ad esempio:

- a) quando non e' disponibile un adeguato sistema di ventilazione ed il paziente e' altamente contagioso;
- b) nei locali dove vengono eseguite procedure che possono indurre la tosse o la produzione di aerosol di secrezioni respiratorie (ad es.: induzione dell'espettorato, broncoiavaggio, somministrazione di pentadimidina per aerosol).

### Scelta dei dispositivi idonei

Allo stato attuale delle conoscenze non esistono DIPR per i quali sia stata dimostrata l'efficacia nella protezione dal contagio tubercolare.

Vi e' peraltro largo accordo sul fatto che le mascherine chirurgiche, sia quelle piatte che quelle sagomate, non hanno alcuna efficacia a questo fine.

Sulla base delle indicazioni formulate da Agenzie di Sanita' Pubblica nazionali ed internazionali si ritiene che vadano utilizzati DIPR certificati per uso industriale.

Nel nostro Paese infatti la normativa vigente (D.L. 4 dicembre 1992, n.475) prescrive che tutti i dispositivi di protezione individuali (comprese le protezioni respiratorie contro gli agenti infettanti), debbano rispondere ai requisiti stabiliti dalle normative tecniche in vigore in Italia o a livello comunitario (CEN) e, dal dicembre 1994, la conformita' a tali norme deve essere certificata con l'apposizione sul dispositivo del marchio CE.

La scelta dello specifico DIPR da utilizzare va fatta tenendo conto della efficienza filtrante ma anche prendendo in considerazione il livello di comfort, l'accettabilita' per l'operatore ed il paziente, la facilita' di utilizzo, la possibile interferenza con le procedure da eseguire e con la comunicazione verbale, ecc. Tutti questi elementi concorrono con l'efficienza filtrante a determinare in ultima analisi l'efficacia protettiva del DIPR.

Tali considerazioni suggeriscono che, in linea generale, i DIPR da usarsi in ambiente sanitario vadano scelti tra i facciali filtranti per particelle.

La normativa europea (UNI EN 149) suddivide i filtranti facciali per particelle in tre classi, e due sottoclassi, di diversa efficienza filtrante. Un livello minimo accettabile di protezione potrebbe essere ottenuto con l'utilizzo di facciali filtranti per particelle di classe FFP2S. E' ipotizzabile prevedere un uso differenziato di questi dispositivi, con l'impiego di facciali filtranti a protezione maggiore in situazioni in cui sia prevedibile una piu' elevata concentrazione di droplet nuclei infetti nell'ambiente. Ad esempio dispositivi della classe FFP3SL potrebbero essere utilizzati dal personale che esegue broncoscopie o induzione dell'espettorato. Tuttavia, appare necessario valutare nella pratica l'accettabilita' per gli operatori sanitari dell'uso di DIPR di classe piu' elevata.

Va comunque ribadito che l'efficacia dei diversi dispositivi nel prevenire il contagio tubercolare non e' mai stata formalmente valutata. Non e' noto inoltre per quanto tempo possa essere utilizzato un facciale filtrante; tuttavia appare possibile che venga riutilizzato piu' volte, almeno per tutto un turno lavorativo, a meno che non sia chiaramente contaminato da materiali biologici o visibilmente danneggiato.

Va infine ricordato che, qualunque DIPR venga scelto, e' indispensabile che il personale venga adeguatamente addestrato all'uso corretto di esso, in particolare ad indossare il DIPR in modo tale da ridurre al minimo la perdita dal bordo di tenuta. L'addestramento dovrebbe comprendere l'illustrazione delle caratteristiche dei DIPR adottati e l'esecuzione di una prova pratica di tenuta. E' inoltre opportuno che venga distribuito materiale illustrativo e che venga documentata la partecipazione del personale alle sedute di addestramento. Queste ultime dovrebbero essere ripetute periodicamente.

#### PRECAUZIONI PER L'ESECUZIONE DI PROCEDURE CHE INDUCONO LA TOSSE O GENERANO AEROSOL

Procedure quali la somministrazione di farmaci per aerosol, l'induzione dell'espettorato o la broncoscopia possono facilitare l'emissione nell'ambiente di particelle infettanti da parte di pazienti con TB dell'apparato respiratorio. Per tale motivo queste procedure non vanno effettuate su pazienti con TB attiva accertata o sospetta a meno che cio' non sia strettamente necessario.

In ogni ospedale che assiste pazienti con infezione da HIV vanno individuati locali idonei per l'esecuzione di queste procedure. Tali locali devono avere un sistema di ventilazione che assicuri una pressione negativa rispetto agli ambienti circostanti, l'eliminazione dell'aria direttamente all'esterno del fabbricato (lontano da finestre o prese d'aria) o dopo adeguata decontaminazione ed un numero sufficiente di ricambi d'aria.



Inoltre, una serie di precauzioni vanno rigidamente osservate per tutti i pazienti per i quali non sia stata esclusa la presenza di una TB dell'apparato respiratorio. Il paziente non dovrebbe abbandonare il locale dove viene eseguita la procedura prima che abbia smesso di tossire. Se e' richiesta la presenza dell'operatore durante l'esecuzione della procedura, devono essere indossate protezioni respiratorie adeguate. Se la procedura puo' essere eseguita senza la presenza dell'operatore, l'operatore stesso non deve entrare nel locale prima che sia trascorso un tempo sufficiente alla rimozione delle particelle contaminanti. Allo stesso modo, un tempo sufficiente per la decontaminazione dell'aria dovrebbe essere lasciato trascorrere prima dell'ingresso del paziente successivo nel locale.

Per l'esecuzione di tali procedure possono essere utilizzate cabine dotate di un ventilatore/aspiratore di potenza adeguata per fornire un ricambio d'aria molto elevato e che potrebbe inoltre creare una pressione negativa rispetto agli ambienti circostanti; l'aria in uscita inoltre potrebbe essere filtrata con un filtro HEPA e, in tal caso, ove non sia possibile espellerla direttamente all'esterno del fabbricato, essere anche reimmessa in ambienti confinati. L'utilizzo di tali cabine permetterebbe infine il controllo dall'esterno della procedura da parte dell'operatore.

Per quanto riguarda in particolare la somministrazione di pentamidina per aerosol va ricordato che tale intervento andrebbe oggi considerato di seconda scelta per la profilassi della polmonite da P. carinii nei pazienti con infezione da HIV. In ogni caso, i pazienti ai quali deve essere somministrata pentamidina per aerosol devono essere sottoposti ad accertamenti diagnostici che escludano la presenza di una TB polmonare attiva; tali accertamenti vanno ripetuti in seguito in caso si presentino sintomi che facciano sospettare l'insorgenza di una TB.

SORVEGLIANZA E PROFILASSI INDIVIDUALE DELLA TUBERCOLOSI NELLE STRUTTURE DI ASSISTENZA.

La sorveglianza e la profilassi negli esposti costituiscono aspetti di notevole rilievo nell'ambito delle strategie di controllo del contagio tubercolare in ambiente assistenziale. Tali interventi, in linea generale, si basano sullo screening tubercolinico, sulla chemioprophilassi e sulla vaccinazione con BCG.

Per quanto riguarda questo ultimo punto si ricorda che la vaccinazione con BCG e' obbligatoria nel nostro Paese dal 1970 per tutto il personale sanitario cutinegativo.

Nei reparti che assistono pazienti con infezione da HIV, cosi' come in tutti i reparti nei quali vengono abitualmente ricoverati pazienti con tubercolosi, va predisposto un programma di sorveglianza del contagio tubercolare per gli operatori sanitari.

Tutti gli operatori vanno sottoposti ad una intradermoreazione con PPD possibilmente al momento in cui prendono servizio, a meno che non abbiano una cutipositivita' documentata nel passato, o una storia documentata di malattia tubercolare adeguatamente trattata. Tale esame va eseguito con tecnica di Mantoux impiegando la dose standard di 5 UT di PPD, mentre non sono da considerarsi sufficientemente attendibili i test eseguiti con dispositivi per multipuntura. Per coloro che risultano negativi puo' essere inoltre indicata la ripetizione dopo 1-3 settimane, in particolare se di eta' superiore ai 35 anni. Cio' al fine di evitare che una cuticonversione osservata, ad esempio, in occasione della ripetizione dell'intradermoreazione dopo un anno, e dovuta ad "effetto booster", venga erroneamente interpretata come dovuta ad una nuova infezione.

Per coloro che risultano positivi vanno eseguite le necessarie indagini cliniche volte a svelare l'eventuale presenza di tubercolosi attiva e vanno presi gli opportuni provvedimenti terapeutici o profilattici.

Per coloro che risultano negativi alla valutazione iniziale va programmata la ripetizione periodica dell'intradermoreazione.

La periodicità con la quale ripetere questo test dipende dal rischio di contagio nosocomiale per ogni specifico reparto; quest'ultimo a sua volta può essere stimato in base al numero di pazienti con TB in forma contagiosa ricoverati, ad esempio, nel corso di un anno. In ogni caso, per i reparti che assistono pazienti con infezione da HIV è indicata la ripetizione dell'intradermoreazione almeno ogni anno.

Indagini tubercoliniche ad hoc andranno inoltre realizzate quando vi siano elementi che dimostrino, o facciano sospettare, la presenza di focolai nosocomiali di contagio tubercolare (vedi oltre).

Per gli operatori per i quali vengano rilevate cuticonversioni andranno effettuati gli opportuni accertamenti clinici e realizzati i provvedimenti di terapia o di chemiopprofilassi indicati. In caso di cuticonversione imputabile alla esposizione a pazienti con tubercolosi multiresistente lo schema più appropriato di chemioterapia preventiva andrà scelto caso per caso.

Per quanto riguarda l'interpretazione dell'intradermoreazione tubercolinica nell'ambito della sorveglianza degli operatori sanitari (nei reparti che assistono pazienti con infezione da HIV o comunque ricoverino pazienti con TB contagiosa) appare appropriato definire positiva una reazione caratterizzata da un infiltrato  $\geq 10\text{mm}$ .

Inoltre un aumento di almeno 10 mm del diametro massimo della reazione cutanea in un periodo di due anni appare un criterio appropriato per definire la cuticonversione.

Anche gli operatori sanitari vaccinati con BCG vanno inseriti nei programmi di controllo utilizzando il protocollo sopra delineato. In generale, ai fini della sorveglianza del contagio in ambito nosocomiale, possono essere impiegati gli stessi criteri per la definizione della positività alla tubercolina e della cuticonversione sia per i soggetti vaccinati che non vaccinati.

IDENTIFICAZIONE DI POSSIBILI FOCALAI DI TRASMISSIONE NOSOCOMIALE DELLA TUBERCOLOSI

I dati raccolti nell'ambito di un programma di sorveglianza degli operatori possono essere un elemento di grande importanza nello svelare l'esistenza di focolai di contagio nosocomiale. A tal fine i controlli tubercolinici andrebbero scaglionati nel tempo e non eseguiti nello stesso momento su tutti gli operatori, per poter ottenere, in tempi rapidi, informazioni su eventuali casi di contagio. Il rilievo di cuticonversioni, ed in particolare di piu' cuticonversioni tra il personale dello stesso reparto, deve sempre indurre ad ulteriori indagini volte a verificare la possibile origine nosocomiale del contagio.

Un secondo approccio alla sorveglianza del contagio nosocomiale e' basato sulla segnalazione alla struttura dell'ospedale che si occupa del controllo della tubercolosi di tutti i casi di malattia tubercolare diagnosticati tra i pazienti ricoverati in questo ambito elementi quali, ad esempio, un improvviso aumento del numero di casi tra i pazienti assistiti in uno stesso day hospital, o precedentemente ricoverati nello stesso reparto, o un incremento dei casi di tubercolosi farmaco-resistente (nei quali i ceppi isolati mostrino un identico profilo di suscettibilita') puo' suggerire l'esistenza di un focolaio di trasmissione nosocomiale.

Quando si sospetta l'esistenza di episodi di contagio nosocomiale vanno eseguite indagini tubercoliniche ad hoc sul personale e su altri possibili contatti (ad es.: altri pazienti, volontari). Si dovra' poi tentare di identificare le possibili cause del contagio; in particolare andra' verificata l'applicazione del protocollo di isolamento respiratorio e l'efficienza dei sistemi di ventilazione/decontaminazione dell'aria, ove esistenti.

### CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Tutte le istituzioni sanitarie che assistono persone con infezione da HIV dovrebbero attivare un programma di controllo dell'infezione tubercolare.

Piu' in particolare si dovrebbe:

- attuare interventi di formazione sulla tubercolosi per il personale sanitario;
  - stabilire protocolli di chemioterapia preventiva per i soggetti con infezione da HIV;
  - definire protocolli di terapia empirica della tubercolosi basati anche sui dati di farmacoresistenza. Nel caso questi dati non fossero disponibili sarebbe utile stabilire sistemi locali di sorveglianza della farmacoresistenza;
  - definire un protocollo per l'isolamento dei pazienti con tubercolosi;
  - definire le necessita' di stanze di degenza per l'isolamento respiratorio;
  - attuare interventi di ristrutturazione dove non sono disponibili stanze idonee per l'isolamento respiratorio in numero sufficiente;
  - verificare periodicamente l'idoneita' di questi locali, in particolare se dotati di sistemi di ventilazione artificiale;
  - definire le norme per l'uso di mezzi di protezione respiratoria;
  - identificare locali idonei e definire le norme per l'esecuzione delle procedure che inducono tosse;
  - stabilire le modalita' di attuazione di programmi di screening per il personale di assistenza ed un protocollo per la sorveglianza e la profilassi negli esposti;
  - istituire, ove gia' non operante, un sistema di sorveglianza epidemiologica dei casi di tubercolosi attiva tra i pazienti ed il personale.
- Le raccomandazioni contenute nelle presenti linee-guida verranno periodicamente riviste sulla base dell'avanzamento delle conoscenze scientifiche in questo campo.

## ALLEGATO 6

**Gestione della tubercolosi farmaco-resistente: criteri generali e schemi terapeutici di più frequente impiego****A. Principi generali di trattamento empirico prima dei risultati dell'antibiogramma**

1. Prima di decidere lo schema terapeutico vanno raccolte informazioni dettagliate su: a) test di sensibilità effettuati su eventuali precedenti isolamenti; b) eventuale precedente trattamento del paziente, in particolare schema, dosi, compliance, modalità di somministrazione (DOT o autosomministrata); c) eventuale malassorbimento; d) pattern di sensibilità della popolazione; e) eventuali contatti con casi di DR-TB e sensibilità del ceppo isolato dal caso-indice.
2. La scelta del regime iniziale di trattamento deve comprendere non meno di 5 farmaci (RMP+INH+PZN+EMB+SM) e, in caso di elevato rischio di MDR, può arrivare fino a 7 farmaci (RMP+INH+PZN+EMB+SM+fluorochinolone+farmaco di seconda linea come cicloserina o PAS). Tale schema va aggiustato una volta disponibili i risultati dell'antibiogramma. Da considerare in esperienze selezionate le informazioni dei test rapidi di determinazione della resistenza (SSCP e sequenziamento genomico sul DNA di isolati o direttamente amplificato da campioni clinici).
3. Ogni variazione terapeutica dopo fallimento deve comprendere non meno di due farmaci nuovi nello schema di ri-trattamento.
4. La terapia dovrebbe essere iniziata preferibilmente in regime di ricovero.
5. Sono preferibili schemi di somministrazione DOT, da proseguire al di fuori dell'ospedale. L'approccio terapeutico andrebbe comunque quanto più possibile individualizzato in base alle caratteristiche del paziente (tollerabilità, profilo di tossicità, compliance, etc.).
6. La durata non deve essere inferiore ai 18 mesi (fino a 24).
7. In casi selezionati va considerato l'approccio chirurgico.

**B. Principi generali di trattamento dopo i risultati dell'antibiogramma**

Resistenza	Regime suggerito	Durata	Commenti
INH	RMP/EMB/PZN	6-9 mesi	Alcuni AA suggeriscono di proseguire INH
RMP	INH/EMB(+PZN o SM nei primi due mesi)	18 mesi	Rara nella popolazione generale
INH/RMP	EMB/PZN/FQ/SM (solo nei primi due mesi) o AMK	18-24 mesi	-
INH/SM/PZN	RMP/PZN/EMB/AMK	6-9 mesi	100% risposta e <5% recidive
INH/SM/EMB	RMP/PZN/FQ/AMK	6-12 mesi	100% risposta e <5% recidive
INH/RMP/SM	PZN/EMB/FQ/AMK*	18-24 mesi	Considerare chirurgia
INH/RMP/EMB/SM	PZN/FQ/AMK+2 farmaci seconda linea**	24 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale	Considerare chirurgia
INH/RMP/PZN/SM	EMB/FQ/AMK+2 farmaci seconda linea**	24 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale	Considerare chirurgia
INH/RMP/PZN/EMB/SM	FQ/AMK+3 farmaci seconda linea*	24 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale	Considerare chirurgia

INH= isoniazide, RMP= rifampicina, PZN= pirazinamide, EMB= etambutolo, SM= streptomicina  
FQ= fluorochinolone, AMK= amikacina

\* Aggiungere un farmaco di seconda linea se non disponibile sensibilità a PZN o se precedentemente esposizione a >2 mesi di terapia con PZN o FQ

\*\* farmaci di seconda linea: etionamide, cicloserina, PAS

99A1111

DOMENICO CORTESANI, direttore

FRANCESCO NOCITA, redattore

ALFONSO ANDRIANI, vice redattore

## MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;
- presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato Direzione Marketing e Commerciale Piazza G. Verdi, 10 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

## PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

*Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999  
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999*

### PARTE PRIMA SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI

*Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili*

<b>Tipo A</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:			<b>Tipo D</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:		
	· annuale	L.	508.000		· annuale	L.	106.000
	· semestrale	L.	289.000		· semestrale	L.	68.000
<b>Tipo A1</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:			<b>Tipo E</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	· annuale	L.	416.000		· annuale	L.	267.000
	· semestrale	L.	231.000		· semestrale	L.	145.000
<b>Tipo A2</b>	Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:			<b>Tipo F</b>	<b>Completo.</b> Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):		
	· annuale	L.	115.500		· annuale	L.	1.097.000
	· semestrale	L.	69.000		· semestrale	L.	593.000
<b>Tipo B</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:			<b>Tipo F1</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):		
	· annuale	L.	107.000		· annuale	L.	982.000
	· semestrale	L.	70.000		· semestrale	L.	520.000
<b>Tipo C</b>	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:						
	· annuale	L.	273.000				
	· semestrale	L.	150.000				

*Integrando con la somma di L. 150.000 il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale - parte prima - prosciolto, si riceverà anche l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della serie generale	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle serie speciali I, II e III, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della IV serie speciale «Concorsi ed esami»	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo indici mensili, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

### Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	162.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

### Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	105.000
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	8.000

### Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999 (Serie generale Supplementi ordinari Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

### PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	474.000
Abbonamento semestrale	L.	283.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

*I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.*

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

**Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA**

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 167-864035



\* 4 1 1 2 5 0 0 4 0 0 9 9 \*

**L. 6.000**